

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 2 月 15 日 (15.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/10865 A1(51) 国際特許分類: C07D 417/04, 417/14, A61K 31/4439,
31/5377, A61P 43/00, 11/06, 11/00, 37/08, 29/00, 7/06,
9/10, 25/28, 25/16, 21/00, 3/10, 19/02, 19/10, 39/02, 1/04,
31/06, 7/08, 9/10, 31/12, 17/04, 9/04, 1/16, 13/12, 35/00T2番20号808号 Osaka (JP). 見渡誠司 (MIWATASHI,
Seiji) [JP/JP]; 〒666-0261 兵庫県川辺郡猪名川町松尾
台2丁目1番地6 (K-205) Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05198

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi
et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁
目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka
(JP).

(22) 国際出願日: 2000 年 8 月 3 日 (03.08.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO,
RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU,
ZA.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/224651 1999 年 8 月 6 日 (06.08.1999) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町
四丁目1番1号 Osaka (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大川 滋紀
(OHKAWA, Shigenori) [JP/JP]; 〒569-1121 大阪府
高槻市真上町6丁目45番20号 Osaka (JP). 成尾 憲一
(NARUO, Kenichi) [JP/JP]; 〒669-1535 兵庫県三田市
南が丘1丁目1番2号 Hyogo (JP). 木村 宏之 (KIMURA,
Hiroyuki) [JP/JP]; 〒590-0975 大阪府堺市大浜中町1

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: p38MAP KINASE INHIBITORS

(54) 発明の名称: p38MAPキナーゼ阻害剤

(57) Abstract: 1,3-Thiazole compounds substituted by optionally substituted pyridyl at the 5-position have excellent effects of in-
hibiting p38MAP kinase and inhibiting TNF- α production.

(57) 要約:

5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合
物は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- α 産生阻害作用を有する。

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/10865 A1

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

1

明 細 書

p 3 8 MAPキナーゼ阻害剤

5 技術分野

本発明は、優れた p 3 8 MAPキナーゼ阻害剤および選択的ホスホジエステラーゼ IV型 (PDE IV) 阻害剤等に関する。詳細には、p 3 8 MAPキナーゼ阻害作用、TNF- α 産生阻害作用、ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害作用等に基づくサイトカイン媒介疾患予防治療作用を有する 1, 3-チアゾール系化合物を含有する

10 医薬に関する。

背景技術

TNF- α (腫瘍壊死因子- α) や IL-1 (インターロイキン-1) 等のサイトカイン類は、感染その他の細胞性ストレスに呼応して単球又はマクロファージ等の種
15 々の細胞によって産生される生物学的物質である (Koj, A., Biochim. Biophys. Acta, 1317, 84-94 (1996))。これらのサイトカイン類は、適量存在するときには免疫反応において重要な役割を担っているものの、過剰な産生は多くの炎症性疾患に関わっていると考えられている (Dinarello, C. A., Curr. Opin. Immunol., 3, 941-948 (1
20 991))。MAPキナーゼのホモログとしてクローニングされた p 3 8 MAPキナーゼはこれらのサイトカイン類の産生の制御と受容体にカップルしたシグナル伝達系に関与しており、p 3 8 MAPキナーゼの阻害は炎症性疾患の治療薬となる可能性がある (Stein, B., Anderson, D., Annual Report in Medicinal Chemistry, Bristol, J. A. (編集)
25 , Academic Press, 31巻, 289-298頁, 1996年)。

かかる p 3 8 MAPキナーゼの阻害作用を有するとして、イミダゾール誘導体が特表平 7-50317 号公報 (WO 93/14081) に、オキサゾール誘導体が特表平 9-505055 号公報 (WO 95/13067) にそれぞれ記載されている。

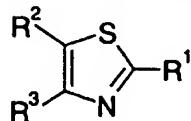
一方、チアゾール系化合物としては、以下の化合物等が知られている。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

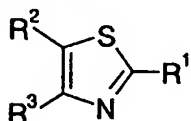
2

1) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、トロンボキサン A_2 (TXA $_2$) 合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式



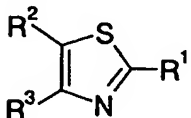
(式中、R¹はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基として低級アルキル、フェニル、アセチルあるいは低級アルコキシカルボニルアセチルを1又は2個有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル、カルボキシルあるいは低級アルコキシカルボニルを有していてもよいアルキル基又は置換基としてカルボキシル、2-カルボキシエチルあるいは2-カルボキシ-1-プロペニルを有していてもよいフェニル基を、R²は置換基として低級アルキルを有していてもよいピリジル基を、R³は置換基として低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン又はメチレンジオキシを有していてもよいフェニル基を示す。) で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩 (特開昭60-58981号公報)。

2) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、TXA $_2$ 合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式



(式中、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基又はアミノ基を、R²はアルキル基で置換されていてもよいピリジル基を、R³は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。) で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩 (特開昭61-10580号公報)。

3) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、TXA $_2$ 合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式



(式中、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基又はアミノ基を、R²は

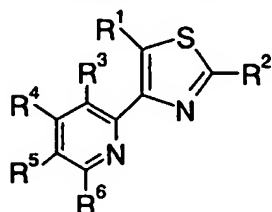
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

3

アルキル基で置換されていてもよいピリジル基を、 R^3 は置換基を有していてもよいアリール基を示す。〕で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩 (USP 4, 612, 321)。

4) 胃酸分泌阻害作用を有するとして、式

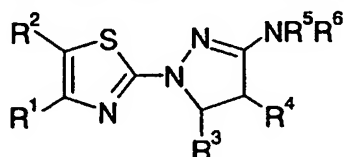


5

〔式中、 R^1 は置換されていてもよいフェニル、 R^2 は C_{1-6} アルキル又は $(CH_2)_n Ar$ 、 n は0~2、 Ar は置換されていてもよいフェニル、 R^3 は水素又は C_{1-4} アルキル、 R^4 は水素、 C_{1-4} アルキル等、 R^5 は水素又は C_{1-4} アルキル、 R^6 は水素、 C_{1-4} アルキル等を示す。〕で表される化合物又はその塩 (特表平7-503023号公報、WO93/15071)。

10

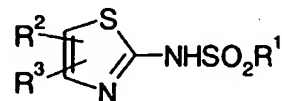
5) 抗炎症剤、抗アレルギー剤である式



〔式中、 R^1 はピリジル等、 R^2 はフェニル等、 R^3 及び R^4 は水素又はメチル、 R^5 はメチル等、 R^6 は水素、メチル等を示す。〕で表される化合物又はその塩 (DE-A-3601411)。

15

6) 抗炎症、解熱、鎮痛、抗アレルギー作用を有するとして、式



〔式中、 R^1 はハロゲンで置換された低級アルキル、 R^2 はピリジル等、 R^3 はフェニル等を示す。〕で表される化合物又はその塩 (特開平5-70446号公報)。

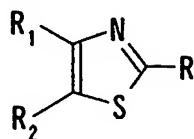
7) $TNF-\alpha$ の選択的産生阻害作用及び／又は $IFN-\gamma$ の産生阻害作用を有するとして、式

20

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

4

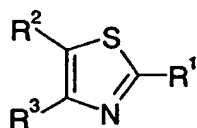


〔式中、Rは低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基等であり、R'は低級アルキル基等で置換されているもよいシクロアルキル基であり、R²は置換基されてい
 5 てもよいアリール基等を示す。〕で表されるチアゾール化合物又はその医薬上許容し
 うる塩（特開平11-49762号公報）。

p38MAPキナーゼ阻害剤、TNF- α 産生阻害剤、PDE IV阻害剤として、作用効果、安全性、代謝安定性等の点で満足の得られるものは見い出されていないため、サイトカイン媒介疾患等の予防治療に有効な医薬として優れた性質を有するp
 10 38MAPキナーゼ阻害剤、TNF- α 産生阻害剤、PDE IV阻害剤の開発が切望されている。

発明の開示

本発明者らは、種々検討した結果、1, 3-チアゾール骨格の5位が、置換基を有
 15 していてもよいピリジル基で置換されていることに化学構造上の特異性を有する1,
 3-チアゾール化合物（以下、化合物（I）と略記することもある）は、例えば、式
 （I a）



〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有してい
 20 もよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、
 R²は置換基を有していてもよいピリジル基、及び
 R³は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩〔以
 下、化合物（I a）と略記することもある〕等を含み、その特異的な化学構造に基づい
 て予想外にも優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- α 産生阻害作用、PD
 25 E IV阻害作用等を有し、かつ安定性等の医薬品としての性質においても優れてお
 り、医薬として十分満足できるものであることを初めて見出し、これらの知見に基づ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

5

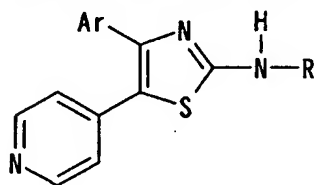
いて、本発明を完成した。

即ち、本発明は、

(1) 5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを含有することを特徴とするp 38MA

5 Pキナーゼ阻害剤、

(2) 5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩 (ただし、式

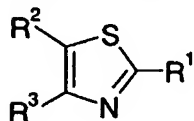


〔式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩を除く)あるいはそのプロドラッグを含有することを特徴とするTNF- α 産生阻害剤、

(3) 1, 3-チアゾール化合物が、置換基を有していてもよい芳香族基で4位が置換された1, 3-チアゾール化合物である第(1)項又は第(2)項記載の剤、

15 (4) 1, 3-チアゾール化合物が、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアミノ基で2位が置換された1, 3-チアゾール化合物である第(1)項又は第(2)項記載の剤、

(5) 1, 3-チアゾール化合物が、式



20 〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、

R²は置換基を有していてもよいピリジル基、及び

R³は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩である第(1)項又は第(2)項記載の剤、

25 (6) サイトカイン媒介疾患予防治療剤である第(1)項又は第(2)項記載の剤、

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

6

- (7) R'は (i) 水素原子、
(ii) C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基又はC₇₋₁₆アラルキル基
[これらの基は、オキソ、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₈アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、C₆₋₁₄アリールオキシ、C₇₋₁₆アラルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、C₆₋₁₄アリールチオ、C₇₋₁₆アラルキルチオ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-C₆₋₁₄アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、5又は6員複素環-カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ、C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ、C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（この環状アミノは、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリール、C₁₋₆アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

7

素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイルおよびスルフェナモイルから成る群（置換基A群）から選ばれる置換基を有していてもよい）、

- (iii) 上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の複素環基、

(iv) 式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$

- 10 (式中、 R^5 は①水素原子、②上記(ii)に示した C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は③上記(iii)に示した複素環基を、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を、 R^7 は①上記(ii)に示した C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は②上記(iii)に示した複素環基を示す)で表されるアシル基、

- 15 (v) アミノ基（このアミノ基は、①上記(ii)に示した C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基、②上記(iii)に示した複素環基、③上記(iv)に示したアシル基及び④上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキリデン基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、又は

- 20 (vi) 1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基（この環状アミノ基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基及びオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）を；

R^2 は上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいピリジル基を；

R^3 は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

8

子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の芳香族複素環基を示す第(5)項記載の化合物、

(8) R'が①ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ、C₁₋₃アルキレンジオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₆₋₁₄アリールチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル及び
10 ニトロから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基(好ましくはC₆₋₁₀アリール)、

②ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、
15 カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル及びC₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₈アルキル基、

③ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、
20 カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル及びC₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、

④C₇₋₁₆アラルキル基(例、フェニル-C₁₋₆アルキル基)、

25 ⑤炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1種又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基(例、ピリジル、チエニル等の5ないし6員の芳香族複素環基)、

⑥C₆₋₁₄アリール(例、フェニル)、C₁₋₆アルキル-カルボニル又はオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

9

種、1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環基（例、ピペリジノ、ピペラジノ等の5又は6員の非芳香族環状アミノ基）、

- ⑦次の(1)～(7)から成る群から選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基〔(1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{6-14} アリール、(3) C_{7-16} アラルキル、(4)炭素原子以外窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員複素環基（例、ピリジル）、(5)ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、シアノ、テトラジン等から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{7-16} アラルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル又は5あるいは6員複素環カルボニル基、(6)ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロ、モノー若しくはジ- C_{1-6} アルキルアミノ等から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイル基、(7)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキリデン〕、又は
- ⑧カルボキシ基である第(5)項記載の剤、
- (9) R^1 が C_{1-6} アルキルスルホニルを有していてもよい C_{6-14} アリール基である第(5)項記載の剤、
- (10) R^2 が置換基を有していてもよい4-ピリジル基である第(5)項記載の剤、
- (11) R^3 が置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基である第(5)項記載の剤、
- (12) R^3 が置換基を有していてもよいフェニル基である第(5)項記載の剤、
- (13) R^3 がハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、カルボキシ C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ及び C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基である第(5)項記載の剤、
- (14) R^3 がハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基を有していても

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

10

よいフェニル基である第(5)項記載の剤、

(15) R^1 が①式: $-(C=O)-R^5$ 又は $-(C=O)-NR^5R^6$ (式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基、

② C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14}

5 アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基又は③ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を、

R^2 がピリジル基を、

R^3 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化され
10 ていてもよい C_{1-6} アルコキシ及びカルボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基を示す第(5)項記載の剤、

(16) R^1 が (i) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6}
15 アルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル及び C_{6-14} アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{6-14} アリール、

(ii) 5員複素環基、

20 (iii) (1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{6-14} アリール、(3) C_{7-16} アラルキル、(4) 6員複素環基及び(5) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ及び C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルバ
25 モイル又は5あるいは6員複素環-カルボニルから選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基、又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキリデンを有していてもよいアミノ基、

(iv) C_{1-6} アルキル-カルボニル又はオキソで置換されていてもよい5又は6員非芳香族環状アミノ基又は

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

11

(v) カルボキシ基を、

R^2 がピリジル基を、

R^3 がハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ及び C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-10} アリール基（置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい）を示す第（5）項記載の剤、

（17） R^1 が C_{1-6} アルキルスルホニルを有していてもよい C_{6-14} アリール基を、 R^2 がピリジル基を、 R^3 がハロゲン原子を有していてもよい C_{6-14} アリール基を示す第（5）項記載の剤、

（18）喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患（例、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎（例、慢性関節リウマチ、変形性関節症）、骨粗鬆症、毒血症（例、敗血症）、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧又は汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤である第（1）項又は第（2）項記載の剤、

（19）慢性関節リウマチ又は変形性関節症の予防・治療剤である第（1）項又は第（2）項記載の剤、

（20） N -エチル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例23-269）、
 N -プロピル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例23-276）、
 N -ブチル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例23-280）、

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

12

- N-ベンジル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-281)、
- N-プロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-290)、
- 5 N-イソプロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-291)、
- N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア (参考例23-296)、
- 4-[[[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例23-299)、
- 10 メチル4-[2-[4-(メチルチオ)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル]フェニルエーテル (参考例23-300)、
- 4-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-302)、
- 15 4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-303)、
- 4-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-305)、
- 4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-306)、
- 20 4-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-308)、
- 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-309)、
- 25 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-310)、
- 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-311)、
- 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

13

- ーイル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-312)、
4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-313)、
4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-314)、
5 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア (参考例23-315)、
2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロピオンアミド (参考例23-325)、
10 4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-326)、
4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-327)、
4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-328)、
15 2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド (参考例23-329)、
4-[[[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例23-337)、
20 3-[[[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例23-342)、
4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール (参考例44-1)、
メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルスルフィド (参考例44-7)、
25 メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルスルホキシド (参考例44-8)、
メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルスルホン (参考例44-26)、又はその塩、

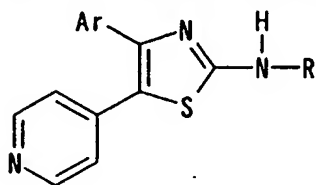
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

14

(21) 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするp38MAPキナーゼ阻害方法、

(22) 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩 (ただし、式



[式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。]で表される化合物又はその塩を除く)あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするTNF- α 産生阻害方法、

(23) 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アレルギー疾患(例、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎)、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎(例、慢性関節リウマチ、変形性関節症)、骨粗鬆症、毒血症(例、敗血症)、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧又は汎発性血管内凝固症候群の予防・治療方法、

(24) 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする慢性関節リウマチ又は変形性関節症の予防・治療方法、

(25) p38MAPキナーゼ阻害剤を製造するための5位が置換基を有していても

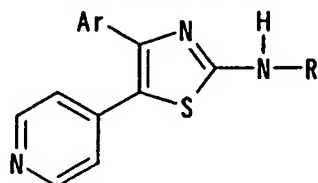
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

15

よいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用、

(26) TNF- α 産生阻害剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩(ただし、式



5

[式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。]で表される化合物又はその塩を除く)あるいはそのプロドラッグの使用、

- 10 (27) 喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アレルギー疾患(例、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎)、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎(例、慢性関節リウマチ、変形性関節症)、骨粗鬆症、毒血症
- 15 (例、敗血症)、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧又は汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-
- 20 -チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用、及び

(28) 慢性関節リウマチ又は変形性関節症の予防・治療剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用に関する。

- 25 発明を実施するための最良の形態

本明細書中、「アシル基」としては、例えば式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

16

—SO₂—R⁷ (式中、R⁵は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、R⁶は水素原子又はC₁₋₆アルキル基、R⁷は置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表されるアシル基等が挙げられる。

- 5 前記式中、R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状又は環状炭化水素基 (例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アララルキル等) 等が挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。

「アルキル」としては、例えばC₁₋₆アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) 等が好ましい。

「アルケニル」としては、例えばC₂₋₆アルケニル (例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等) 等が好ましい。

「アルキニル」としては、例えばC₂₋₆アルキニル (例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等) 等が好ましい。

「シクロアルキル」としては、例えばC₃₋₆シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等) 等が好ましい。

「アリール」としては、例えばC₆₋₁₄アリール (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピフェニリル、3-ピフェニリル、4-ピフェニリル、2-アンスリル等) 等が好ましい。

「アララルキル」としては、例えばC₇₋₁₆アララルキル (例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等) 等が好ましい。

R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁₋₃アルキレン

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

17

- ジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル（例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等）、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、2-アンスリル等）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ（例、エトキシカルボニルメチルオキシ等）、ヒドロキシ、 C_{6-14} アリールオキシ（例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等）、 C_{7-16} アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ（例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等）、 C_{7-16} アラルキルチオ（例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等）、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ等）、モノ- C_{6-14} アリールアミノ（例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等）、ジ- C_{6-14} アリールアミノ（例、ジフェニルアミノ等）、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ- C_{2-6} アルケニル、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、 C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等）、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル（例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等）、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）、5又は6員複素環-カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等）、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

18

- C₁₋₆アルキル—カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ—C₁₋₆アルキル—カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、モノ—又はジ—C₆₋₁₄アリール—カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）、モノ—又はジ—5又は6員複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等）、C₁₋₆アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、C₁₋₆アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、C₆₋₁₄アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等）、C₆₋₁₄アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等）、ホルミルアミノ、C₁₋₆アルキル—カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ等）、C₆₋₁₄アリール—カルボニルアミノ（例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等）、C₁₋₆アルコキシ—カルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等）、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）、C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等）、C₁₋₆アルキル—カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、C₆₋₁₄アリール—カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、C₁₋₆アルコキシ—カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、モノ—C₁₋₆アルキル—カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、ジ—C₁₋₆アルキル—カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、C₆₋₁₄アリール—カルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、ニコチンイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

19

キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等)、スルホ等が挙げられる。

- 5 該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているもよい。

- 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を
10 有していてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソ
15 ロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

- 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)
20 を有していてもよい C_{2-6} アルケニル(例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル)等が挙げられる。

- 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)
25 を有していてもよい C_{2-6} アルキニル(例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イル等)等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

20

シクロペンチル、シクロヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

- 5 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい C_{1-8} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

- 15 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

- 20 前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでもよい5ないし7員飽和環状アミノが挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

25 該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えば C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、 C_{6-14} アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

21

、4-ピフェニル、2-アンスリル等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル等)、5ないし10員芳香族複素環基(例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等)、オキソ等が1ないし3個挙げられる。

R^5 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)複素環、好ましくは(i) 5ないし14員(好ましくは5ないし10員)芳香族複素環、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環又は(iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基等が挙げられる。

上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1又は2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環等が挙げられる。

上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

22

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン等が挙げられる。

該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等の芳香族複素環基、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等の非芳香族複素環基等である。

このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5又は6員の複素環基等が更に好ましい。具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が挙げられる。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

23

該「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているもよい。

R⁶で示される「C₁₋₆アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、
5 イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシ
ル等が挙げられる。

R⁷で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」がそれぞれ挙げられる。

10 R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」が挙げられる。

R¹で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、R⁵で示される「置換基を有していてもよい複素環基」が挙げられる。

R¹で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、(1) 置換基を1
15 又は2個有していてもよいアミノ基及び(2) 置換基を有していてもよい環状アミノ
基が挙げられる。

上記(1)の「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基、置換基を有していてもよいアルキリデン基等が挙げられる。これら
20 「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「アルキリデン基」としては、例えばC₁₋₆アルキリデン(例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン等)等が
25 挙げられる。該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「置換基」としては、前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。

上記「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」が2個の場合、各置換基は同一又は異なっているもよい。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

24

上記(2)の「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「環状アミノ基」としては、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基が挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、
 5 ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、テトラヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、3, 6-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル等が挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「置換基」としては、例えば、前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として詳述した「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」と同様のもの等が1
 10 ないし3個挙げられる。

1個のオキソを有する5ないし7員非芳香族環状アミノ基の具体例としては、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2-オキソテトラヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソ-
 15 3, 6-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソピペリジノ、2-オキソピペラジン-1-イル、3-オキソピペラジン-1-イル、2-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

20 R¹は好ましくは、置換基を有していてもよいアミノ基及び置換基を有していてもよいアリール基等である。該「置換基を有していてもよいアミノ基」として好ましくは、式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$ [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基等である。

25 更に好ましくは、R¹は、式： $-(C=O)-R^5$ 又は $-(C=O)-NR^5R^6$ [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基等である。

該「置換基を有していてもよいアリール基」として好ましくは、例えばC₁₋₆アルキルチオ、C₆₋₁₄アリールチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフ

WO 01/18865

PCT/JP00/05198

25

ィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基（好ましくはフェニル等）等である。

特に、 R^1 としては、

- 5 ①ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、ニトロ等から選
10 ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基（好ましくは C_{6-10} アリール）、
- ②ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル及び C_{6-14} アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-8} アルキル基、
- 15 ③ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル及び C_{6-14} アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有
20 していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、
- ④ C_{7-16} アラルキル基（例、フェニル- C_{1-6} アルキル基）、
- ⑤炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1種又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基（例、ピリジル、チエニル等の5ないし6員の芳香族複素環基）、

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

26

- ⑥C₆₋₁₄アリール（例、フェニル）、C₁₋₆アルキル-カルボニル又はオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環基（例、ピペリジノ、ピペラジノ等の5又は6員の非芳香族環状アミノ基）、
- 5 ⑦次の(1)～(7)から成る群から選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基〔(1) C₁₋₆アルキル、(2) C₆₋₁₄アリール、(3) C₇₋₁₆アラルキル、(4) 炭素原子以外窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員複素環基（例、ピリジル）、(5) ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、シアノ、テトラジン等から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルバモイル又は5あるいは6員複素環-カルボニル基、(6) ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、シアノ、ニトロ、モノ-若しくはジ-C₁₋₆アルキルアミノ等から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル基、(7) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキリデン〕、又は
- 10 ⑧カルボキシ基などが好ましく用いられる。

R²で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」の「ピリジル基」としては、1-、2-、3-又は4-ピリジル基が挙げられる。

- 20 R²で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」の「置換基」としては、例えば前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

- 該「ピリジル基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。また、該「ピリジル基」の環内窒素原子は、N-オキシド化されていてもよい。
- 25

R²は、好ましくは置換基を有していてもよいピリジル基（例、3-ピリジル基、4-ピリジル基など、好ましくは4-ピリジル基）である。

また、R²としては、C₁₋₆アルキル（例、メチル）、ヒドロキシ及びC₁₋₆アルキ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

27

ルーカルボニルオキシ（例、アセチルオキシ）から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいピリジル基などが好ましい。

R^3 で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基が挙げられる。

- 5 該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式（2又は3環式）芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、2-アンスリル等の C_{6-14} アリーール等が挙げられる。

- 10 該「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）芳香族複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等の芳香族複素環基が挙げられる。

- 20 該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えば前記 R^5 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基の個数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。また、隣接する2個の置換基は4ないし7員非芳香族炭素環を形成してもよい。好ましくは5員非芳香族炭素環である。

- 25 R^3 は好ましくは置換基を有していてもよい C_{6-10} アリーール基である。更に好ましくは、置換基を有していてもよいフェニル基である。これら C_{6-10} アリーール基及びフェニル基の置換基としては、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{7-16} アラルキルオキ

WO 01/10865

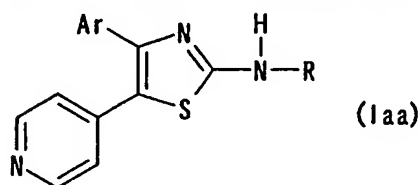
PCT/JP00/05198

28

シ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ及びカルボキシから選ばれる1ないし3個の置換基が好ましく、特に、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチルなどの C_{1-3} アルキル）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなどの C_{1-3} アルコキシ）が好ましい。また、置換基として隣接する

- 5 2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい。

ただし、化合物（I）又は化合物（I a）がTNF- α 産生阻害剤として用いられる場合、化合物（I）又は化合物（I a）は、式



- 〔式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物を含まない。
- 10 化合物（I）としては、例えば、化合物（I a）が好ましい。

化合物（I a）としては、次の（A）～（B）の化合物等が好ましい。

- （A） R^1 が①式： $-(C=O)-R^5$ 又は $-(C=O)-NR^5R^6$ 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基又は
- 15 ② C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基；

- 20 R^2 が C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ及び C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいピリジル基；

R^3 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ及びカルボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基である化合物（I a）。

- 25 （B） R^1 が（i）ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} ア

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

29

ルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル及び C_{6-14} アリールカルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{6-14} アリール（好ましくは C_{6-10} アリール）、

5 (ii) 5員複素環基、

(iii) (1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{6-14} アリール、(3) C_{7-16} アラルキル、(4) 6員複素環基及び(5) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ及び C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{7-16} アラルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル又は5あるいは6員複素環カルボニルから選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基、又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキリデンを有していてもよいアミノ基、

(iv) C_{1-6} アルキルカルボニル又はオキソで置換されていてもよい5又は6員非芳香族環状アミノ基又は

15 (v) カルボキシ基；

R^2 が C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ及び C_{1-6} アルキルカルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個を有していてもよいピリジル基；

R^3 がハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ及び C_{1-6} アルキルカルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-10} アリール基（置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい）である化合物（I a）。

25 さらに、化合物（I）又は化合物（I a）の好ましい具体例としては、

[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例13-14）、

[4-フェニル-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例13-15）、

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

30

- N-メチル [4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例13-16)、
- N-メチル [4-フェニル-5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例13-47)、
- 5 N-メチル [4- (4-フルオロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例13-69)、
- N-メチル [4- (4-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例13-70)、
- N-メチル [4- (4-プロモフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例13-71)、
- 10 2-フェニル-N- [4-フェニル-5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-29)、
- 3-フェニル-N- [4-フェニル-5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例23-30)、
- 15 N- [4- (3-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-49)、
- N- [4- (3-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例23-50)、
- N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-51)、
- 20 N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例23-52)、
- [4- (3-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例23-59)、
- 25 [4- (3-メチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例23-60)、
- [4- (4-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例23-61)、
- [4- (4-メチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

31

- ル]アミン (参考例23-62)、
N-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセ
トアミド (参考例23-71)、
N-フェニル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チ
5 アゾール-2-イル]アミン (参考例23-80)、
N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール
-2-イル]ニコチンアミド (参考例23-101)、
N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール
-2-イル]イソニコチンアミド (参考例23-102)、
10 [4-(3,4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-
2-イル]アミン (参考例23-125)、
N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾ
ール-2-イル]アセトアミド (参考例23-128)、
[4-(2-ナフチル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ア
15 ミン (参考例23-144)、
N-エチル-N'-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3
-チアゾール-2-イル]ウレア (参考例23-156)、
N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾ
ール-2-イル]イソニコチンアミド (参考例23-200)、
20 N-エチル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チア
ゾール-2-イル]アミン (参考例23-269)、
N-プロピル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3
-チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-276)、
N-ブチル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-
25 チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-280)、
N-ベンジル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3
-チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-281)、
N-プロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チ
アゾール-2-イル]アミン (参考例23-290)、

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

32

- N-イソプロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-291)、
- N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア (参考例23-296)、
- 5 4-[[[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例23-299)、
- メチル4-[2-[4-(メチルチオ)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-4-イル]フェニルエーテル (参考例23-300)、
- 4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-302)、
- 10 4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-303)、
- 4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-305)、
- 15 4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-306)、
- 4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-308)、
- 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-309)、
- 20 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-310)、
- 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-311)、
- 25 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-312)、
- 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-313)、
- 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

33

- イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-314)、
N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア (参考例23-315)、
2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,
5 3-チアゾール-2-イル]プロピオンアミド (参考例23-325)、
4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-326)、
4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-327)、
10 4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-328)、
2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド (参考例23-329)、
4-[[[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例23-337)、
15 3-[[[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例23-342)、
又はその塩等が好ましい。

- また、化合物(I)又は(Ia)の好ましい具体例としては、4-(4-フルオロ
20 フェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール (参考例44-1)、メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルスルフィド (参考例44-7)、メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルスルホキシド (参考例44-8)、メチル4-[4-(3-メチルフェニル)
25)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルスルホン (参考例44-26)なども挙げられる。

さらに、化合物(I)又は(Ia)としては、

(S)-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド、

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

34

- (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジ
ル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、
- (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジ
ル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、
- 5 (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジ
ル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、
- (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジ
ル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、
- (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジ
10 ル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、
- (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジ
ル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、
- (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジ
ル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、
- 15 N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール
-2-イル] ニコチンアミド、
- N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール
-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、
- N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール
20 -2-イル] -2-クロロニコチンアミド、
- N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール
-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、
- N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾ
ル-2-イル] ニコチンアミド、
- 25 N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾ
ル-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、
- N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾ
ル-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、
- N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

35

ル-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホンフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホンフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、又はその塩なども好ましい。

化合物 (I) 及び (I a) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

36

- ニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジンジールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機
- 5 酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、
- 10 リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

- このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、
- 15 硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

- 20 化合物（I）（化合物（I a）も含む）の製造法について以下に述べる。

- 化合物（I）は、下記の反応式1ないし2で示される方法又はそれに準じた方法等により得られるほか、例えば、特開昭60-58981号公報、特開昭61-10580号公報、特表平7-503023号公報、WO 93/15071、DE-A-3601411、特開平5-70446号公報等に記載の方法又はそれに準じた方法等
- 25 により得られる。

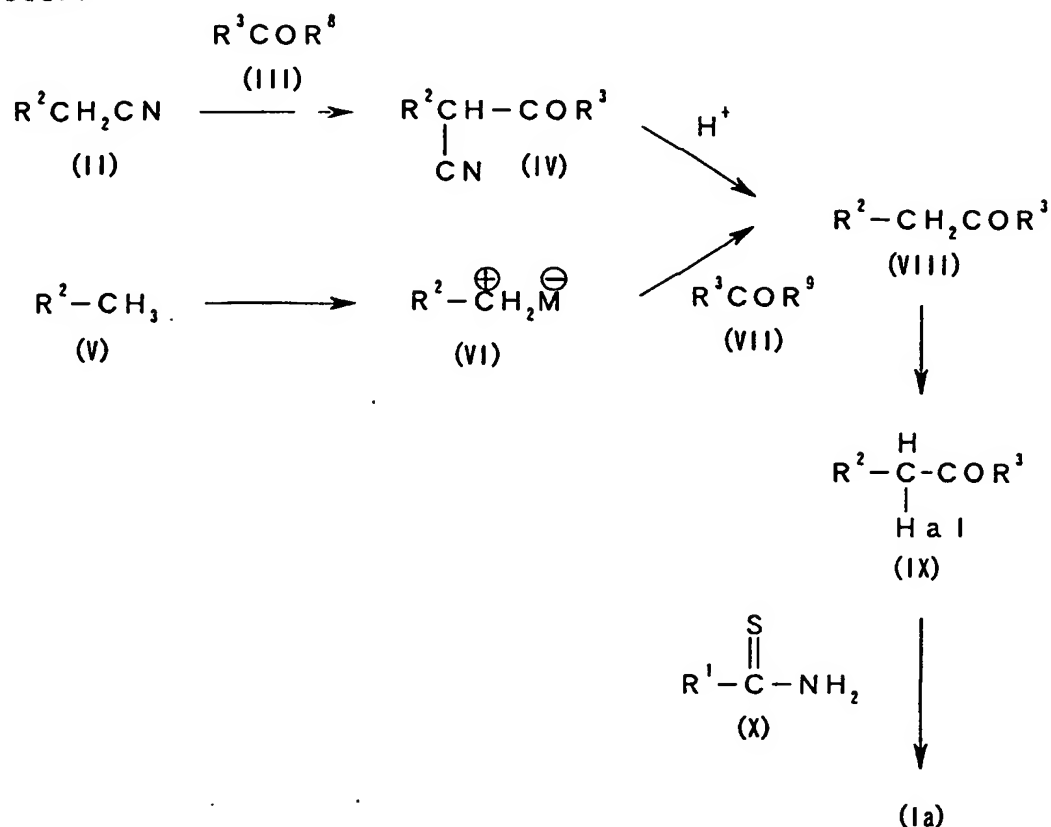
以下の反応式1ないし2中の化合物の各記号は、前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物（I）の塩と同様のもの等が挙げられる。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

37

反応式 1



化合物 (II)、(III)、(V)、(VII)、(XI)、(XIII) 及び (XIV) は、市販
 5 されている場合には市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法又はこれら
 に準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (IV) は化合物 (II) と化合物 (III) とを塩基の存在下、縮合することによ
 り得られる。

化合物 (III) 中、 R^8 は、①例えば C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ等)
 10 、②ジ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、③ $\text{N}-\text{C}_{6-10}$
 アリール- $\text{N}-\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ (例、 $\text{N}-\text{フェニル}-\text{N}-\text{メチルアミノ}$ 等)
)、④ C_{6-10} アリール及び (又は) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい3ないし
 7員環状アミノ (例、ピロリジノ、モルホリノ、メチルアジリジン-1-イル等) 等
 を示す。

15 化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) 1モルに対し、約0.5ないし約3.0モ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

38

ル、好ましくは約0.8ないし約2.0モルである。

塩基の使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約1.0ないし約30モル、好ましくは約1.0ないし約10モルである。

- 該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、等の
- 5 塩基性塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、
- 10 ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

- 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばハロゲン化炭化水素類、脂肪
- 15 族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-5ないし約200℃、好ましくは約5ないし約150℃である。反応時間は通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約30時間である。

- 20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(VIII)は、化合物(IV)を酸で処理することにより得られる。

- 酸の使用量は、化合物(IV) 1モルに対し、約1.0ないし約100モル、好ましくは約1.0ないし約30モルである。
- 25

該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類が用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒存在下にて行う。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば水、水とアミド類との混合物、水とアルコール類との混合物等が用いられる。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

39

反応温度は、通常20ないし約200℃、好ましくは約60ないし約150℃である。反応時間は、通常約30分ないし約72時間、好ましくは約1ないし約30時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、
- 5 常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(VIII)は、化合物(V)を塩基で処理して得られる化合物(VI)と化合物(VII)とを縮合することによっても得られる。

- 化合物(VI)中、Mは、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属
- 10 を示す。

化合物(VII)中、R⁹としては、例えば前記R⁸と同様のものが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(V)1モルに対し、約1.0ないし約30モル、好ましくは約1.0ないし約10モルである。

- 該「塩基」としては、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、
- 15 リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 反応温度は、通常約-78ないし約60℃、好ましくは約-78ないし約20℃で
- 20 ある。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約0.5ないし約3時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 25 化合物(IX)は、化合物(VIII)をハロゲン類で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

ハロゲン類の使用量は、化合物(VIII)1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

該「ハロゲン類」としては、臭素、塩素、ヨウ素等が挙げられる。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

40

塩基の使用量は、化合物 (VIII) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。

該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、
5 4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

塩基性塩の使用量は、化合物 (VIII) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。

該「塩基性塩」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、
10 炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

15 反応温度は、約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。反応時間は、通常 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (Ia) は、化合物 (IX) と化合物 (X) とを縮合することにより得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

化合物 (IX) 中、Hal は、ハロゲン類を示す。

化合物 (X) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、
25 自体公知の方法又はこれに準じた方法、更には以下の反応式 2 で示される方法等により得られる。

化合物 (X) の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し、約 0.5 ないし約 3.0 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 2.0 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 30 モル、好ましく

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

41

は約1.0ないし約10モルである。

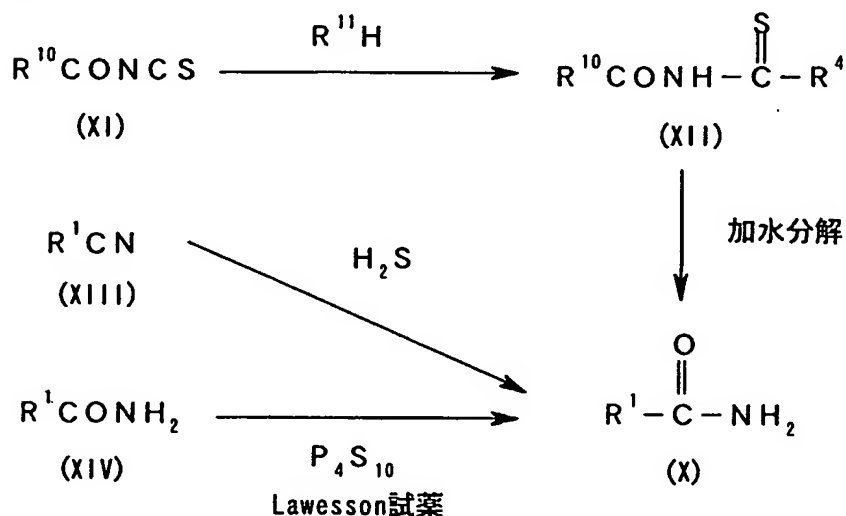
該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、
5、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリ
10ル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約-5ないし約200℃、好ましくは約5ないし約150℃である。
反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、
15常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

反応式2



化合物 (XII) は、化合物 (XI) と式 R^4H で表されるアミン類とを縮合することにより得られる。
20

R^4 は、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」を示す。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

42

化合物 (XI) 中、 R^{10} は、アルコキシを示す。該「アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ等が挙げられる。

該「アミン類」の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モルである。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

10 反応温度は、約 -5 ないし約 200℃、好ましくは約 5 ないし約 120℃である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィ
15 一等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (X) は、化合物 (XII) を酸又は塩基を用いて加水分解することにより得られる。

酸及び塩基の使用量は、化合物 (XII) 1 モルに対し、それぞれ約 0.1 ないし約 50 モル、好ましくは約 1 ないし約 20 モルである。

20 該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメ
25 トキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

43

、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキンド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約10分ないし約50時間、好ましくは約30分ないし約12時間である。反応温度は、通常約0ないし約200℃、好ましくは約20ないし約120℃である。

化合物(X)は、化合物(XIII)を塩基の存在下、硫化水素で処理することによっても得られる。

硫化水素の使用量は、化合物(XIII)1モルに対し、約1ないし約30モルである。

10 塩基の使用量は、化合物(XIII)1モルに対し、約1.0ないし約30モル、好ましくは約1.0ないし約10モルである。

該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

20 本反応は、常圧又は加圧下で行われる。反応温度は、通常約-20ないし約80℃、好ましくは約-10ないし約30℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィ
25 一等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(X)は、化合物(XIII)を酸の存在下、ジチオリン酸0,0-ジエチルエステルで処理することによっても得られる。

ジチオリン酸0,0-ジエチルエステルの使用量は、化合物(XIII)1モルに対し、約1ないし約3モル好ましくは約1ないし約2モルである。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

44

酸の使用量は、化合物 (XIII) 1 モルに対し、約 3 ないし約 10 モルである。

該「酸」としては、例えば塩化水素、臭化水素等の鉱酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約 -20 ないし約 80℃、好ましくは約 -10 ないし約 30℃である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30 時間である。

10 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (X) は、化合物 (XIV) を五硫化リン又はローソン (Lawesson) 試薬で処理することによっても得られる。

15 五硫化リン又はローソン試薬の使用量は、化合物 (XIV) 1 モルに対して、約 0.5 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 3 モルである。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

20 反応時間は、通常 10 分ないし約 50 時間、好ましくは約 30 分ないし約 12 時間である。反応温度は、通常約 0 ないし約 150℃、好ましくは約 20 ないし約 120℃である。

生成物 (X) は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

25 化合物 (Ia) がアシルアミノ体である場合は、対応するアミン体を自体公知のアシル化反応に付して目的物を得ることもできる。

例えば、化合物 (Ia) 中、R¹が置換基を有していてもよいアシルアミノである化

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

45

化合物は、対応する2-チアゾールアミンとアシル化剤とを、所望により塩基又は酸の存在下、反応させることにより得られる。

アシル化剤の使用量は、対応する2-チアゾールアミン1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

- 5 該「アシル化剤」としては、例えば、目的物のアシル基に対応するカルボン酸又はその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等）等が挙げられる。

塩基又は酸の使用量は、対応する2-チアゾールアミン1モルに対し、約0.8ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

- 10 該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

- 15 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキ
シド類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。
反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。

- 20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(Ia)がN-オキシド体である場合には対応するピリジル体を有機過酸で処理することにより得られる。

- 25 有機過酸の使用量は、対応するピリジル体1モルに対し、約0.8ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「有機過酸」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過安息香酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

46

媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 5 反応温度は、約 -20°C ないし約 130°C 、好ましくは約 0°C ないし約 100°C である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

- また、N-オキシド体は、対応するピリジル体を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸又は金属酸化物の存在下、処理することによって
10 も得られる。

過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、対応するピリジル体1モルに対し、約0.8ないし約1.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

- 該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えば tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。
15

塩基、酸又は金属酸化物の使用量は、対応するピリジル体1モルに対し約0.1ないし約3.0モル、好ましくは約0.8ないし約5モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

- 20 該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等が挙げられる。

- 該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム (V_2O_5)、四酸化オスミウム (OsO_4)、酸化タングステン (WO_3)、酸化モリブデン (MoO_3)、二酸化セレン (SeO_2)、酸化クロム (CrO_3) 等が挙げられる。
25

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いら

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

47

れる。

反応温度は、約 -20°C ないし約 130°C 、好ましくは約 0°C ないし約 100°C である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

- 5 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(Ia)がS-オキシド体である場合には対応するスルフィド体を過酸化物で処理することにより得られる。

- 10 過酸化物の使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し、約0.8ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「過酸化物」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過安息香酸、過硫酸カリウム、メタ過ヨウ素酸等が挙げられる。

- 15 本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 20 反応温度は、約 -20°C ないし約 130°C 、好ましくは約 0°C ないし約 100°C である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

また、S-オキシド体は、対応するスルフィド体を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸又は金属酸化物の存在下、処理することによっても得られる。

- 25 過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し、約0.8ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えば tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

48

該「塩基、酸又は金属酸化物」の使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し約0.1ないし約30モル、好ましくは約0.8ないし約5モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

- 5 該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等が挙げられる。

- 該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム (V_2O_5)、四酸化オスミウム (OsO_4)、酸化タングステン (WO_3)、酸化モリブデン (MoO_3)、二酸化セレン (SeO_2)、酸化クロム (CrO_3) 等が挙げられる。

- 10 本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 $-20^{\circ}C$ ないし約 $130^{\circ}C$ 、好ましくは約 $0^{\circ}C$ ないし約 $100^{\circ}C$ である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

- 20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えばホルミル又はそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル等)、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-10} アラルキルオキシカルボニル (例え

ば、ベンジルオキシカルボニル等)、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等)、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

- 5 カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等)、ニトロ、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等)、 C_{6-10} アリール(例えば、フェニル、ナフチル等)等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

- 15 ヒドロキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル、 C_{7-11} アラルキル(例えば、ベンジル等)、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル等)、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-11} アラルキルオキシ-カルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等)、 C_{7-11} アラルキル(例えば、ベンジル等)、 C_{6-10} アリール(例えば、フェニル、ナフチル等)、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし4個である。

- 25 また、保護基の除去方法としては、自体公知又はそれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法又は還元反応が用いられる。

いずれの場合にも、更に所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせるにより化合物(I)を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

50

年（丸善出版）等に記載の方法が採用される。

前記「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等が挙げられる。

前記「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。

前記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

前記「脂肪族炭化水素類」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

前記「芳香族炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等が挙げられる。

前記「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、ルチジン、キノリン等が挙げられる。

前記「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等が挙げられる。

前記「ケトン類」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

前記「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

前記「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。

前記「有機酸類」としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

前記「エステル類」としては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸メチル等が挙げられる。

上記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（I）は、公知の手段例えば転溶、濃縮

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

51

、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

- 化合物（I）が、コンフィギュレーショナル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、
- 5 精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（I）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

化合物（I）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物（I）は、水和物又は非水和物であってもよい。

- 10 化合物（I）は同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S ）等で標識されていてもよい。

- 化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとし
- 15 ては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；化合物（I）の水酸
- 20 基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステ
- 25 ル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

52

の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

5

本発明の化合物（I）又はその塩あるいはそのプロドラッグ（以下、化合物（I）と略記する）は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- α 阻害作用（TNF- α 産生阻害作用、TNF- α 作用阻害作用）、ホスホジエステラーゼIV（PDE IV）阻害作用等を有し、また毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な
10 医薬品、p38MAPキナーゼ阻害剤、TNF- α 産生阻害剤、PDE IV阻害剤等として有用である。

化合物（I）を含有してなる本発明医薬組成物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- α 阻害作用を示し、（経口）吸収性
15 、（代謝）安定性等にも優れるため、p38MAPキナーゼ関連疾患やTNF- α 産生関連疾患、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患（例、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、アトピー性皮膚炎、炎症、炎症性眼疾患、アジソン病（Addison's disease）、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病（Crohn's disease）、乾せん、リウマチ、中枢神経障害（例えば、脳出
20 血及び脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症等）、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、エイズ脳症）、髄膜炎、糖尿病、関節炎（例、慢性関節リウマチ、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、滑膜炎）、骨粗鬆症、毒血症（例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症
25 候群）、炎症性腸疾患（例、クローン病、潰瘍性大腸炎）、炎症性肺疾患（例、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核）、あるいは悪液質（例、感染による悪液質、癌性悪液質、後天性免疫不全症候群（エイズ）による悪液質）、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染（例、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染）、狭心症、心筋梗塞、うっ血性

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

53

心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧、汎発性血管内凝固症候群等、特に慢性関節リウマチ、変形性関節症等の予防・治療剤として用いることができる。

また、化合物（I）を含有してなる本発明医薬組成物は、PDE IV阻害作用を有し、炎症に起因する疾患、例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、糖尿病、移植片対宿主疾患、多発性硬化症、敗血症、乾癬、骨粗鬆症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、肥満、心不全等の予防・治療剤として用いることができる。

化合物（I）を含有してなる本発明医薬組成物は、毒性が低く、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、化合物（I）をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

化合物（I）又はその塩の本発明医薬組成物中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量％である。

化合物（I）又はその塩以外の成分の本発明医薬組成物中の含有量は、製剤全体の約10ないし約99.9重量％である。

該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、p38MAPキナーゼ関連疾患予防治療剤として、例えば関節炎の患者（体重約60kg）に対し、1日当たり、有効成分〔化合物（I）〕として約0.01ないし約100mg/kg体重、好ましくは約0.01ないし約30mg/kg体重、更に好ましくは約1ないし約20mg/kg体重を1日1ないし数回に分けて経口投与すればよい。

本発明の製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

54

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

- 5 結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

- 崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

- 溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

- 懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

- 等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベン

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

55

ジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

5

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを示す。但し、収率は mol/mol %を示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

15 q : カルテット (quartet)

dd : ダブルダブルレット (double doublet)

ddd : ダブルダブルダブルレット (double double doublet)

dt : ダブルトリプレット (double triplet)

br : ブロード (broad)

20 J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl_3 : 重クロロホルム

$^1\text{H-NMR}$: プロトン核磁気共鳴

Me : メチル

25 本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号 : 1〕

実験例1において使用したプライマーP38-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号 : 2〕

実験例1において使用したプライマーPAG-Lの塩基配列を示す。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

56

〔配列番号：3〕

実験例1において使用したプライマーMKK-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：4〕

実験例1において使用したプライマーMKK-Lの塩基配列を示す。

5 〔配列番号：5〕

実験例1において使用したプライマーSER-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：6〕

実験例1において使用したプライマーSER-Lの塩基配列を示す。

10 実施例

参考例1

1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

- ジイソプロピルアミン(33.2 mL)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を -78°C に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(148 mL)を滴下した。
- 15 。滴下終了後10分間同温度でかき混ぜ、続いて β -ピコリン(20 g)を滴下した。温度を $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ に上昇させ、20分間かき混ぜた後、p-アニス酸エチル(19.4 g)の無水テトラヒドロフラン(40 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で1時間かき混ぜ、水(100 mL)を加えた。有機溶媒を減圧で留去し油状の生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピル
- 20 エーテルから再結晶して表題化合物20.8 g (収率 85 %)を得た。

融点 $71\sim 72^{\circ}\text{C}$ 。

参考例2

- 上記参考例1に準じ、p-アニス酸エチルの代わりに、安息香酸エチル、3,4-ジメトキシ安息香酸エチル、3,4,5-トリメトキシ安息香酸エチル、4-(メトキシメトキシ)安息香酸エチル、4-フルオロ安息香酸エチル、4-エチル安息香酸エチル、3,4-メチレンジオキシ安息香酸エチル、5-インダニルカルボン酸メチル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフトエ酸メチル、1,4-ベンゾジオキサン-6-カルボン酸メチル、2-ナフトエ酸メチルをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物2-1～2-11を合成した。
- 25

参考例化合物2-1：1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 $44.5\sim 45.5^{\circ}\text{C}$ 。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

57

参考例化合物 2-2 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 114-115℃。

参考例化合物 2-3 : 2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタノン 融点 104-105℃。

- 5 参考例化合物 2-4 : 1-(4-メトキシメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 43-44℃。

参考例化合物 2-5 : 1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 油状物。

参考例化合物 2-6 : 1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 80-81℃。

- 10 参考例化合物 2-7 : 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 98-99℃。

参考例化合物 2-8 : 1-(5-インダニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 55-56℃。

参考例化合物 2-9 : 2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エタノン 融点 65-66℃。

- 15 参考例化合物 2-10 : 1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 89-90℃。

参考例化合物 2-11 : 1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 69-70℃。

参考例 3

- 20 上記参考例 2 に準じ、 β -ピコリンの代わりに α -ピコリン、 γ -ピコリン、3,5-ルチジンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 3-1 ~ 3-3 を合成した。

参考例化合物 3-1 : 1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン 融点 59-60℃。

参考例化合物 3-2 : 1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン 融点 77-78℃。

参考例化合物 3-3 : 1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン 融点 109-110℃。

- 25 参考例 4

1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(33.2 mL)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(148 mL)を滴下した。滴下終了後10分間同温度でかき混ぜ、続いて γ -ピコリン(20 g)を滴下した。温度

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

58

- を $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ に上昇させ、20分間かき混ぜた後、*p*-アニス酸エチル(19.4 g)の無水テトラヒドロフラン(40 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で1時間かき混ぜ、水(100 mL)を加えた。有機溶媒を減圧で留去し油状の生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物16.2 g (収率 66 %)を得た。

融点 $103\sim 104^{\circ}\text{C}$ 。

参考例 5

2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン

- ジイソプロピルアミン(20.2 mL)の無水テトラヒドロフラン(180 mL)溶液を -78°C に冷却し、かき混ぜながら1.6 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液(90 mL)を滴下した。滴下終了後10分間同温度でかき混ぜ、続いて3, 5-ールチジン(14 g)を滴下した。温度を $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ に上昇させ、20分間かき混ぜた後、安息香酸エチル(9.8 g)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で1時間かき混ぜ、水(100 mL)を加えた。有機溶媒を減圧で留去し油状の生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物10 g (収率 70 %)を得た。

融点 $53\sim 54^{\circ}\text{C}$ 。

参考例 6

2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン(6.9 g)を酢酸(36 mL)に溶かし、臭素(1.7 mL)を加えて 80°C で3時間かき混ぜた。反応液を氷水で冷却し、析出した粗結晶を濾取した。粗結晶をエタノール-エチルエーテルから再結晶して表題化合物10 g(収率 89 %)を得た。

融点 $188\sim 195^{\circ}\text{C}$ 。

25 参考例 7

上記参考例 6 に準じ、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンの代わりに、1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタノン、1-(4-メトキシメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

59

リジル)エタノン、1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン、1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン、1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(5-インダニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エタノン、1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物7-1~7-17を合成した。

10 参考例化合物7-1: 2-プロモ-1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩
融点 208-215℃。

参考例化合物7-2: 2-プロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 191-193℃。

15 参考例化合物7-3: 2-プロモ-2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩 融点 184-186℃。

参考例化合物7-4: 2-プロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物7-5: 2-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 189-191℃。

20 参考例化合物7-6: 2-プロモ-1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩
融点 180-181℃。

参考例化合物7-7: 2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 170-171℃。

25 参考例化合物7-8: 2-プロモ-1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩
融点 230-232℃。

参考例化合物7-9: 2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 207-209℃。

参考例化合物7-10: 2-プロモ-2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン臭化水素酸塩 融点 189-193℃。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

60

参考例化合物 7-11: 2-ブロモ-1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 145-146℃。

参考例化合物 7-12: 2-ブロモ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 174-175℃。

- 5 参考例化合物 7-13: 2-ブロモ-1-(5-インダニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 177-178℃。

参考例化合物 7-14: 2-ブロモ-2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エタノン臭化水素酸塩 融点 160-162℃。

- 10 参考例化合物 7-15: 1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-ブロモ-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 油状物。

参考例化合物 7-16: 2-ブロモ-1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 197-199℃。

参考例化合物 7-17: 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 170-171℃。

- 15 参考例 8

[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- 20 チオウレア(0.52 g)のアセトニトリル(40 mL)懸濁液に、2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(2.5 g)を加え、かき混ぜながらトリエチルアミン(0.95 mL)をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で3時間かき混ぜ、放冷後、析出結晶を濾取した。結晶を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、エタノール、エチルエーテルの順で洗い、乾燥した。得られた粗結晶をテトラヒドロフランから再結晶して表題化合物1.5 g(収率 90 %)を得た。

融点 265-266℃。

参考例 9

- 25 N-メチル[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

N-メチルチオウレア(0.24 g)のアセトニトリル(18 mL)懸濁液に、2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(1.0 g)を加え、かき混ぜながらトリエチルアミン(0.4 mL)をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で3時間かき

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

61

混ぜ、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物0.65 g (収率 85 %) を得た。

融点 158-159℃。

5 参考例 10

N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

出発化合物に[(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンを用い、後述の参考例 23-128 と同様の方法にて表題化合物を得た。収率 82 %。

融点 208-210 °C。

参考例 11

2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール

- 15 1-ピペラジンカルボチオアミド(0.39 g)のアセトニトリル(15 mL)溶液に、2-ブromo-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(1.0 g)を懸濁し、かき混ぜながらトリエチルアミン(0.4 mL)をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で3時間かき混ぜ、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをピリジン(2 mL)に溶かし、氷冷して塩化アセチル(0.3 mL)を加え、室温で1時間放置した。反応液を氷水中にあげ、生成体を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール=9:1)で精製して表題化合物0.30 g (収率 28 %) を得た。

油状物。

25 参考例 12

[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン塩酸塩

[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(200 mg)を1%塩酸メタノール(3.2 mL)に溶解し、溶媒を留去した。得られた粗結晶をメタノール-酢酸エチルから再結晶して表題化合物180 mg (収率 80 %) を得た。

WO 01/10865

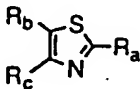
PCT/JP00/05198

融点 145-150℃。

参考例 8～12 で得られた化合物の化学構造式を以下の表 1 に示す。

〔表 1〕

5



10

参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物
8	-NH ₂			
9	-NHMe			
10	-NHCOMe			
11	-N(CH ₂) ₄ N-COMe			
12	-NH ₂			HCl

15

20 参考例 13

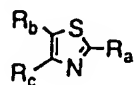
以下の表 2～表 7 に記載の参考例化合物 13-1～13-102 を、参考例 8～12、特開昭 61-10580 号公報及び USP 4,612,321 に記載の方法に準じて合成した。






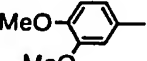

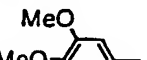

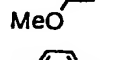
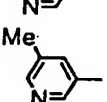


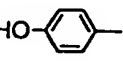

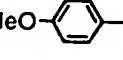







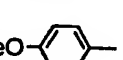

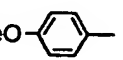

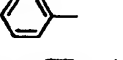






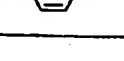



WO 01/10865

PCT/JP00/05198

63

[表 2]



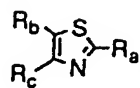
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
13-1	-NHMe			168-169
13-2	-NH ₂			253-254
13-3	-NH ₂			240-241
13-4	-NH ₂			168-169
13-5	-NHMe			157-158
13-6	-NHMe			205-206
13-7	-NH ₂			266-268
13-8	-NHCOCH ₂ COOCH ₂ Me			201-202
13-9	-NHCOCH ₂ COOMe			185-186
13-10	-NH ₂			236-237
13-11	-NHMe			215-216
13-12	-NHMe			214-215
13-13	-NH ₂			217-218
13-14	-NH ₂			282-284
13-15	-NH ₂			248-250
13-16	-NHMe			177-178
13-17	-N 			130-131
13-18	-N 			134-135

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

64

〔表3〕



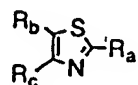
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
13-19	-CH ₂ Me			84-84.5
13-20	-CH ₂ Me			59-60
13-21	-CH ₂ Me			174-175
13-22	-Me			113-114
13-23	-CH ₂ Me			83-84
13-24				135-136
13-25				104-105
13-26				96-98
13-27				195-196
13-28				211-213
13-29				280-282
13-30				100-101
13-31				92-93
13-32				111-112
13-33				264-265
13-34				245-246
13-35				247-248

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

65

〔表4〕



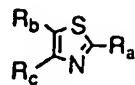
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
13-36	-Me		HOOC-CH=CH-	208-209
13-37	-CH=CHCOOH			255-256
13-38	-C(=C(Me)COOH)			225-226
13-39	-(CH ₂) ₃ COOH			143-144
13-40	-(CH ₂) ₃ COOH			163-164
13-41	-(CH ₂) ₃ COOH			134-135
13-42	-(CH ₂) ₈ COOH			112-113
13-43	-(CH ₂) ₄ OH			51-52
13-44	-NHCH ₂ Me			154-155
13-45	-NHMe			187-188
13-46	-NHMe		MeCH ₂ -	124-125
13-47	-NHMe			191-192
13-48	-N(CH ₂ Me) ₂			油状物
13-49	-NMe ₂			油状物
13-50	-CH ₂ Me			油状物
13-51	-CH ₂ Me			油状物
13-52	-(CH ₂) ₃ Me			油状物
13-53	-CH ₂ Me			油状物



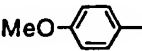







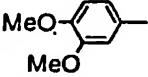

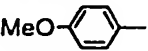

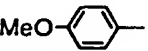

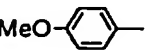

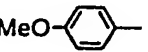

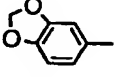

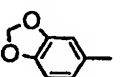

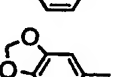

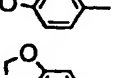

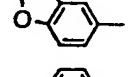

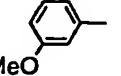

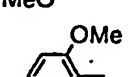

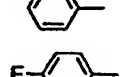

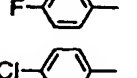
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

66

(表 5)



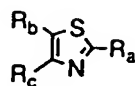
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
13-54				104-105
13-55	-CH ₂ COOH			油状物
13-56	-(CH ₂) ₃ COOMe			油状物
13-57	-(CH ₂) ₅ COOH			油状物
13-58	-(CH ₂) ₅ COOH			油状物
13-59	-(CH ₂) ₄ OH			油状物
13-60	-(CH ₂) ₆ OH			油状物
13-61	-(CH ₂) ₂ Me			油状物
13-62	-CHMe ₂			油状物
13-63	-NMe ₂			76-77
13-64	-N(CH ₂ Me) ₂			97-98
13-65	-NHMe			234-235
13-66	-NMe ₂			144-145
13-67	-NHMe			146-147
13-68	-NHMe			153-154
13-69	-NHMe			205-206
13-70	-NHMe			224-225
13-71	-NHMe			206-207

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

67

[表6]



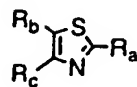
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
13-72	-NHMe				191-192
13-73	-NHMe				168-169
13-74	-NHMe				172-173
13-75	-NHCH ₂ CH ₂ -		MeO-		126-127
13-76	-N()H		MeO-		222-223
13-77	-		MeO-		132-133
13-78	-		MeO-		90-91
13-79	-		MeO-		148-149
13-80	-		MeO-		180-181
13-81	-		F-		240-241
13-82	-				258-259
13-83	-NMe ₂				85-86
13-84	-N(CH ₂ Me) ₂				56-57
13-85	-CH ₂ NH ₂		MeO-		油状物
13-86	-CH ₂ NHMe		MeO-		油状物
13-87	-NHCOMe		MeO-	HCl	214-217
13-88	-NHCOMe		MeO-		228-231
13-89	-NHCOMe		MeO-	HCl	275-278
13-90	-NHCOCH ₂ Me			HCl	248-251

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

68

[表 7]



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
13-91	-NHCOCH ₂ Me		MeO-	196-199
13-92	-NHCOCHMe ₂		MeO-	213-216
13-93	-NH ₂		Me(CH ₂) ₃ O-	212-215
13-94	-NHCOMe		Me(CH ₂) ₃ O-	230-233
13-95	-NH ₂		-O-	186-189
13-96	-NHCOMe		MeOCO-	230-234
13-97	-NHCO-		MeO-	275-278
13-98	-NHCOMe		HO-	287-292
13-99	-NMeCOMe		MeO-	169-172
13-100	-NHCOMe			222-224
13-101	-NHCOMe		F-	175-178
13-102	-N=CHNMe ₂			118-120

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

69

参考例 1 4

N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

プロピレンイミン(12.3 mL)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を1N-水酸化ナトリウム水溶液に加えた。この混合物に0℃で4-クロロベンゾイルクロリド(25 g)を滴下した。滴下終了後、更に30分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 24.9 g(収率 89 %)を得た。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 2.15 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 2.51-2.66 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.93-8.01 (2H, m).

10 参考例 1 5

参考例 1 4に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、3-クロロベンゾイルクロリド、2-クロロベンゾイルクロリド、2-メチルベンゾイルクロリド、3-メチルベンゾイルクロリド、4-メチルベンゾイルクロリド、2-メトキシベンゾイルクロリド、3-メトキシベンゾイルクロリド、4-エチルベンゾイルクロリド、4-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-プロピルベンゾイルクロリド、4-ブチルベンゾイルクロリド、4-ヘキシルベンゾイルクロリド、4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド、4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド、3,4-ジメチルベンゾイルクロリド、3,5-ジメチルベンゾイルクロリド、3,4-メチレンジオキシベンゾイルクロリド、2-ナフトイルクロリド、4-フルオロベンゾイルクロリド、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 1 5-1 ~ 1 5-22 を合成した。

参考例化合物 1 5-1 : N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 2.17 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 2.53-2.68 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 8.1, 7.7$ Hz), 7.53 (1H, ddd, $J = 8.1, 2.2, 1.5$ Hz), 7.90 (1H, dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 2.2, 1.5$ Hz).

参考例化合物 1 5-2 : N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

70

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 2.12 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 2.53 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 2.56-2.68 (1H, m), 7.28-7.48 (3H, m), 7.75-7.81 (1H, m).

参考例化合物 15-3 : N-(2-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 2.08 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 2.43-2.57 (5H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.89 (1H, d, $J=7.7$ Hz).

参考例化合物 15-4 : N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 2.14 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.51-2.66 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.79-7.87 (2H, m).

参考例化合物 15-5 : N-(4-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 2.12 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.50-2.62 (2H, m), 7.25 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=8.1$ Hz).

15 参考例化合物 15-6 : N-(2-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 2.10 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 2.50 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 2.53-2.65 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.81-7.88 (1H, m).

20 参考例化合物 15-7 : N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, $J=5.9$ Hz), 2.14 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, ddd, $J=8.4, 2.6, 1.1$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=8.4, 7.3$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=2.6, 1.5$ Hz), 7.63 (1H, ddd, $J=7.3, 1.5, 1.1$ Hz).

25 参考例化合物 15-8 : N-(4-エチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.39 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 2.13 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 2.50-2.61 (2H, m), 2.71 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=7.7$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=7.7$ Hz).

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

71

参考例化合物 15-9 : N-[4-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン

油状物。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (6H, d, J= 7.0 Hz), 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.13 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.50-2.64 (2H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 7.31 (2H, d, J= 8.2 Hz),
5 7.96 (2H, d, J= 8.2 Hz).

参考例化合物 15-10 : N-[4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン

プロピレンイミン(11 mL, 0.14 mol)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を2N-水酸化ナトリウム水溶液(70 mL)に加えた。この混合物に0℃で4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイルクロリド(25 g, 0.13 mol)を滴下した。滴下終了後、更に30分攪拌した。反

- 10 応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 27 g(0.13 mol, 収率 99 %)を得た。

油状物。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (9H, s), 1.41 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.12 (1H, d, J= 2.9 Hz),
2.51-2.64 (2H, m), 7.47 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.96 (2H, d, J= 8.8 Hz).

- 15 参考例化合物 15-11 : N-(4-プロピルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 1.57-1.75 (2H, m), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.50-2.59 (2H, m), 2.65 (2H, t, J= 7.7 Hz),
7.26 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J= 8.1 Hz).

- 20 参考例化合物 15-12 : N-(4-ブチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.26-1.47 (5H, m), 1.54-1.73 (2H, m), 2.12 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.51-2.62 (2H, m), 2.67 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J= 8.1 Hz).

- 25 参考例化合物 15-13 : N-(4-ヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (3H, t, J= 6.6 Hz), 1.24-1.38 (6H, m), 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 1.56-1.68 (2H, m), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.51-2.61 (2H, m), 2.66 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J= 8.1 Hz).

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

72

参考例化合物 15-14 : N-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 2.16 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 2.53-2.68 (2H, m), 7.29 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.08 (2H, d, $J=9.0$ Hz).

5 参考例化合物 15-15 : N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 2.19 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 2.54-2.70 (2H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.13 (2H, d, $J=8.0$ Hz).

参考例化合物 15-16 : N-(3,4-ジメトキシベンゾイル)プロピレンイミン

10 油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 2.12 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 2.51-2.63 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J=8.5, 2.2$ Hz).

参考例化合物 15-17 : N-(3,4-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン

15 油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 2.12 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 2.32 (6H, s), 2.49-2.61 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J=7.7, 1.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

参考例化合物 15-18 : N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン

20 3,5-ジメチル安息香酸(25 g, 0.17 mol)とジメチルホルムアミド(0.1 mL)を0℃で塩化チオニル(50 mL)に加えた。混合物を2時間加熱還流させた。過剰の塩化チオニルを減圧下で留去し、残さにトルエン(50 mL)を加えた。トルエンを減圧下で留去し、油状の3,5-ジメチルベンゾイルクロリドを得た。プロピレンイミン(14 mL, 0.18 mol)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を1N-水酸化ナトリウム水溶液(180 mL)に加えた。この混
25 合物に0℃で3,5-ジメチルベンゾイルクロリドを滴下した。滴下終了後、更に30分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 31 g(0.16 mol, 収率 99%)を得た。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 2.13 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 2.37 (6H, s),

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

73

2.47-2.62 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.64 (2H, s).

参考例化合物 15-19 : N-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, d, J= 4.9 Hz), 2.11 (1H, d, J= 3.1 Hz), 2.48-2.64
5 (2H, m), 6.05 (2H, s), 6.86 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.48 (1H, d, J= 1.7 Hz), 7.65
(1H, dd, J= 8.2, 1.7 Hz).

参考例化合物 15-20 : N-(2-ナフトイル)プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.22 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.57-2.84
10 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.85-8.00 (3H, m), 8.06 (1H, dd, J= 8.6, 1.5 Hz),
8.59 (1H, s).

参考例化合物 15-21 : N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.2 Hz), 2.14-2.15 (1H, m), 2.52-2.63 (2H,
15 m), 7.08-7.19 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m).

参考例化合物 15-22 : N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾイル)プロピ
レンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.1 Hz), 1.54-1.68 (2H, m), 1.73-2.06 (6H,
20 m), 2.11 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.51-2.63 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.79-4.90 (1H, m),
6.90 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J= 1.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz).

参考例 16

1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(15 mL)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-50℃に冷
却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL)を滴下した。滴下
25 終了後10分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン (20 g)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)
溶液を-30℃で滴下した。1時間かき混ぜた後、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイ
ミン(20 g)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-10℃で滴下した。滴下終了後室
温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

74

液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製して表題化合物16 g(収率 71 %)を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.28 (2H, s), 7.20 (2H, d, J= 6.2 Hz), 7.28-7.39 (1H, m),
5 7.41-7.48 (3H, m), 8.56 (2H, d, J= 6.2 Hz).

参考例 17

参考例 16 に準じ、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミンの代わりにN-(3-クロ
ロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-
メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、
10 N-(4-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-メトキシベンゾイル)プロピレンイ
ミン、N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-エチルベンゾイル)プロピ
レンイミン、N-[4-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-[4-(1,1-ジメ
チルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-(4-プロピルベンゾイル)プロピレンイ
ミン、N-(4-ブチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-ヘキシルベンゾイル)プロピ
15 レンイミン、N-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-トリフ
ルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,4-ジメトキシベンゾイル)プロピレ
ンイミン、N-(3,4-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,5-ジメチルベンゾイ
ル)プロピレンイミン、N-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-
ナフトイル)プロピレンイミン、N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾイル)
20 プロピレンイミン

をそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 17-1 ~ 17-21 を合成した。

参考例化合物 17-1 : 1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 79-80℃。

参考例化合物 17-2 : 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

25 融点 93-94℃。

参考例化合物 17-3 : 1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.48 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.19 (2H, d, J= 6.2 Hz), 7.24-7.47
(3H, m), 7.73 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.56 (2H, d, J= 6.2 Hz).

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

75

参考例化合物 17-4 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 115-116°C。

参考例化合物 17-5 : 1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 110-111°C。

5 参考例化合物 17-6 : 1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.92 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.95-7.07 (2H, m), 7.17 (2H, d, J= 5.9 Hz), 7.50 (1H, ddd, J= 8.4, 7.3, 1.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J= 7.7, 1.8 Hz), 8.53 (2H, d, J= 5.9 Hz)。

10 参考例化合物 17-7 : 1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.86 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.14 (1H, ddd, J= 8.1, 2.6, 1.1 Hz), 7.20 (2H, d, J= 6.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J= 8.1, 7.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J= 2.6, 1.5 Hz), 7.58 (1H, ddd, J= 7.7, 1.5, 1.1 Hz), 8.57 (2H, d, J= 6.2 Hz)。

15 参考例化合物 17-8 : 1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 87-89°C。

参考例化合物 17-9 : 1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 86-88°C。

参考例化合物 17-10 : 1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタ

20 ノン

ジイソプロピルアミン(15 mL, 0.11 mol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-50°Cに冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL, 0.11 mol)を滴下した。滴下終了後10分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン (9.3 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30°Cで滴下した。1時間かき混ぜた後、N-[4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン(22 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30°Cで滴下した。滴下終了後徐々に室温まで昇温し、2時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル, 1:1)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して表題化

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

76

合物11 g(収率 43 %)を得た。

融点 75-76℃。

参考例化合物 17-11 : 1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 71-72℃。

5 参考例化合物 17-12 : 1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 41-43℃。

参考例化合物 17-13 : 1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 57-58℃。

参考例化合物 17-14 : 2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エタ

10 ノン

融点 65-66℃。

参考例化合物 17-15 : 2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタ
ン

融点 94-95℃。

15 参考例化合物 17-16 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 110-111℃。

参考例化合物 17-17 : 1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 81-83℃。

参考例化合物 17-18

20 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(15 mL, 0.11 mol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を
-50℃に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL, 0.11
mol)を滴下した。滴下終了後10分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン (9.3 g, 0.10 mol)
の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30℃で滴下した。1時間かき混ぜた後、N-
25 (3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン(19 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフ
ラン(10 mL)溶液を-30℃で滴下した。滴下終了後徐々に室温まで昇温し、2時間かき混
ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥
後、溶媒を留去した。残さをジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化して表題化
合物13 g(収率 58 %)を得た。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

77

融点 90-91°C。

参考例化合物 17-19 : 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 126-127°C。

- 5 参考例化合物 17-20 : 1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 114-115°C。

参考例化合物 17-21 : 1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 87-89°C。

- 10 参考例 18

参考例 17 に準じ、 γ -ピコリンの代わりに β -ピコリンを用いて、下記の参考例化合物 18-1 ~ 18-9 を合成した。

参考例化合物 18-1 : 1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン
油状物。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.28 (2H, s), 7.18-7.49 (5H, m), 7.59-7.67 (1H, m), 8.47-8.56 (2H, m).

参考例化合物 18-2 : 1-(3-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン
油状物。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.29 (2H, s), 7.25-7.34 (1H, m), 7.44 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 7.90 (1H, dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 1.8, 1.5$ Hz), 8.49-8.57 (2H, m).

参考例化合物 18-3 : 1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.27 (2H, s), 7.24-7.31 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 7.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.46-8.53 (2H, m).

- 25 参考例化合物 18-4 : 1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン
油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.18-7.47 (5H, m), 7.73 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.47-8.56 (2H, m).

参考例化合物 18-5 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

78

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.17-7.36 (1H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.78-7.86 (2H, m), 8.50-8.56 (2H, m).

参考例化合物 18-6 : 1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

5 融点 72-74℃。

参考例化合物 18-7 : 1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.86 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.14 (1H, ddd, J= 8.1, 2.6, 1.8 Hz), 7.28 (1H, dd, J= 7.3, 4.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J= 8.1, 7.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J= 2.6, 1.8 Hz), 7.58-7.65 (2H, m), 8.50-8.55 (2H, m).

10

参考例化合物 18-8 : 1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (9H, s), 4.28 (2H, s), 7.22-7.31 (1H, m), 7.50 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.56-7.65 (1H, m), 7.96 (2H, d, J= 8.4 Hz), 8.48-8.55 (2H, m).

15

参考例化合物 18-9 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.38 (6H, s), 4.27 (2H, s), 7.24-7.30 (2H, m), 7.58-7.63 (3H, m), 8.50-8.52 (2H, m).

20 参考例 19

参考例 1 に準じ、p-アニス酸エチルの代わりに4-ジメチルアミノ安息香酸エチルを用いて、下記の参考例化合物 19 を合成した。

参考例化合物 19 : 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 189-192℃。

25 参考例 20

1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン (29 mL) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(140 mL)を滴下した。滴下終了後10分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン (21 g) の無水テトラヒドロフラ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

79

- ン (50 mL) 溶液を加えた。反応混合物を-10℃で30分間かき混ぜた。反応溶液を-78℃に冷却しN-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン(36 g)の無水テトラヒドロフラン(50 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で3時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さを
- 5 ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより表題化合物 28 g(収率 66 %)を得た。

融点 90-91 °C。

参考例 2 1

4-(メチルチオ)チオベンズアミド

- 10 4-メチルチオベンゾニトリル (12 g) を4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (130 mL) に溶かした。この溶液にジチオリン酸 0,0-ジエチル (15 mL) を加え、混合物を室温で22時間かき混ぜた。反応混合物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。不溶物を濾過した後、濾液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残さを酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物 10 g (収率 67 %) を得た。

- 15 融点 176-178 °C。

参考例 2 2

- 参考例6に準じ、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンの代わりに、
- 1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン、1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェ
- 20
- 25

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

80

- ニル]-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、
1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリ
ジル)エタノン、2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン、2-
(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン、1-(4-ジメチルアミノフ
5 エニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-
ピリジル)エタノン、1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3,5-ジ
メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-
(4-ピリジル)エタノン、1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-フルオロフ
エニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル
10)-2-(4-ピリジル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 22-1~22-
33 を合成した。

参考例化合物 22-1 : 2-プロモ-1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭
化水素酸塩

融点 88-90℃。

- 15 参考例化合物 22-2 : 2-プロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭
化水素酸塩

融点 164-166℃

参考例化合物 22-3 : 2-プロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭
化水素酸塩

- 20 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 22-4 : 2-プロモ-1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭
化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

- 25 参考例化合物 22-5 : 2-プロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭
化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 22-6 : 2-プロモ-1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭
化水素酸塩

融点 96-98℃。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

81

参考例化合物 22-7 : 2-プロモ-1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン
臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 22-8 : 2-プロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(3-ピリジ
5 ル)エタノン臭化水素酸塩

融点 190-194℃。

参考例化合物 22-9 : 2-プロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノ
ン臭化水素酸塩

融点 195-197℃。

10 参考例化合物 22-10 : 2-プロモ-1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
臭化水素酸塩

融点 157-159℃。

参考例化合物 22-11 : 2-プロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
臭化水素酸塩

15 融点 178-181℃。

参考例化合物 22-12 : 2-プロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
臭化水素酸塩

融点 189-193℃。

参考例化合物 22-13 : 2-プロモ-1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
20 臭化水素酸塩

融点 183-186℃。

参考例化合物 22-14 : 2-プロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

25 参考例化合物 22-15 : 2-プロモ-1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
臭化水素酸塩

融点 111-113℃。

参考例化合物 22-16 : 2-プロモ-1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノ
ン臭化水素酸塩

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

82

融点 168-171℃。

参考例化合物 2 2 - 1 7 : 2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

- 5 参考例化合物 2 2 - 1 8 : 2-ブロモ-1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 170-173℃。

参考例化合物 2 2 - 1 9 : 2-ブロモ-1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 10 融点 185-188℃。

参考例化合物 2 2 - 2 0 : 2-ブロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 15 1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン(10 g, 39 mmol)を酢酸(40 mL)に溶かし、臭素(2.0 mL, 39 mmol)を加えて80℃で3時間かき混ぜた。反応液を氷水で冷却し、析出した粗結晶を濾取した。粗結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物 9.6 g(収率 81%)を得た。

融点 209-212℃。

参考例化合物 2 2 - 2 1 : 2-ブロモ-1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 20 融点 167-170℃。

参考例化合物 2 2 - 2 2 : 2-ブロモ-1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 158-161℃。

- 25 参考例化合物 2 2 - 2 3 : 2-ブロモ-1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 153-155℃。

参考例化合物 2 2 - 2 4 : 2-ブロモ-2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

83

参考例化合物 2 2 - 2 5 : 2-プロモ-2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 190-194℃。

参考例化合物 2 2 - 2 6 : 2-プロモ-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)

5 エタノン二臭化水素酸塩

融点 163-167℃。

参考例化合物 2 2 - 2 7 : 2-プロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 174-175℃。

10 参考例化合物 2 2 - 2 8 : 2-プロモ-1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 196-199℃。

参考例化合物 2 2 - 2 9 : 2-プロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

15 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン(7.0 g, 31 mmol)を酢酸(35 mL)に溶かし、臭素(1.6 mL, 31 mmol)を加えて80℃で3時間かき混ぜた。残さに酢酸エチルを加え、析出してくる粗結晶を濾取した。粗結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物 16 g(収率 96%)を得た。

融点 216-219℃。

20 参考例化合物 2 2 - 3 0 : 2-プロモ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 211-214℃。

参考例化合物 2 2 - 3 1 : 2-プロモ-1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

25 融点 149-152℃。

参考例化合物 2 2 - 3 2 : 2-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 185-189℃。

参考例化合物 2 2 - 3 3 : 2-プロモ-1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

84

)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 168-170℃。

参考例 23

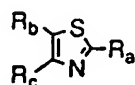
- 以下の表 8～表 31 に記載の参考例化合物 23-1～23-294 及び 23-295～23-349 を、参考例 8～12、特開昭 61-10580 号公報及び USP 4,612,321 に記載の方法に準じて合成した。















































WO 01/10865

PCT/JP00/05198

85

〔表8〕



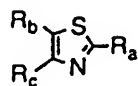
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-1	-NHCO- 			HCl	260
23-2	-NHCO- 			HCl	244-246
23-3	-NHCO- 			HCl	255-256
23-4	-NHCO- 			HCl	275
23-5	-NHCO- 		F- 		233
23-6	-NHCOMe		 -C(=O)-O- 		218-220
23-7	-NHCOMe	Me- 			218-220
23-8	-NHCO- 			2HCl	145-148
23-9	-NHCO- 				238
23-10	-NHCOCH ₂ - 				228-230
23-11	-NHCO(CH ₂) ₂ - 				215-217
23-12	-NHCO(CH ₂) ₂ Me				198-200
23-13	-NHCO(CH ₂) ₃ Me				205-206
23-14	-NHCO(CH ₂) ₄ Me				175-177
23-15	-NHCOCMe ₃				219-220
23-16	-NHCO- 		MeO- 	HCl	268-270
23-17	-NHCO- 		MeO- 	HCl	243-246



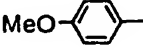


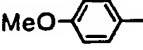


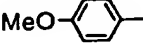


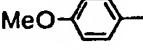

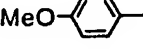

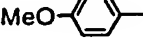

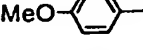

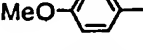


























WO 01/10865

PCT/JP00/05198

86

[表9]



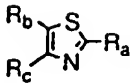
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-18	-NHCO- 		MeO- 	HCl	237-239
23-19	-NHCO- 		MeO- 	HCl	220-223
23-20	-NHCOCH ₂ - 		MeO- 		184-185
23-21	-NHCO(CH ₂) ₂ - 		MeO- 		214-216
23-22	-NHCO(CH ₂) ₂ Me		MeO- 		197-198
23-23	-NHCO(CH ₂) ₃ Me		MeO- 		188-190
23-24	-NHCO(CH ₂) ₄ Me		MeO- 		167-169
23-25	-NHCOCMe ₃		MeO- 		245-246
23-26	-NHCO- 				237-238
23-27	-NHCO- 				240
23-28	-NHCO- 				240
23-29	-NHCOCH ₂ - 				233-234
23-30	-NHCO(CH ₂) ₂ - 				214-216
23-31	-NHCOCMe ₃				206-208
23-32	-NHCO- 				247
23-33	-NHCO(CH ₂) ₂ Me				212-214
23-34	-NHCO(CH ₂) ₃ Me				232-234
23-35	-NHCO(CH ₂) ₄ Me				245-246

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

87

[表 10]

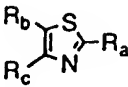


参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-36	-NHCO-			219-220
23-37	-NHCOCH ₂ Me			254-256
23-38	-NHCO-			255-257
23-39	-NH ₂			278-280
23-40	-NHCOMe			266-268
23-41	-NHCOCH ₂ Me			241-242
23-42	-NH ₂			286-288
23-43	-NHCOMe			260-261
23-44	-NHCOCH ₂ Me			226-227
23-45	-NHCOMe			217-219
23-46	-NHCOCH ₂ Me			228-229
23-47	-NHCOMe			235-236
23-48	-NHCOCH ₂ Me			239-241
23-49	-NHCOMe			290-293
23-50	-NHCOCH ₂ Me			289-290
23-51	-NHCOMe			287-289

WO 01/10865

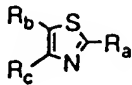
PCT/JP00/05198

[表 1 1]



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-52	-NHCOCH ₂ Me			258-260
23-53	-NHCOMe			317-320
23-54	-NHCOCH ₂ Me			257-259
23-55	-NHCOMe			308-309
23-56	-NHCOCH ₂ Me			249-250
23-57	-NH ₂			228-230
23-58	-NH ₂			231-232
23-59	-NH ₂			256-258
23-60	-NH ₂			255-258
23-61	-NH ₂			>300
23-62	-NH ₂			296-298
23-63	-N=C(Me)NMe ₂			129-131
23-64	-NHCOMe			282-284.
23-65	-NHCOMe			236-239
23-66	-NHCOCH ₂ Me			222-224
23-67	-NHCO-			236-239

[表 1 2]

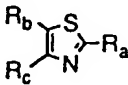


参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-68	-NHCOMe			234-236
23-69	-NHCOCH ₂ Me			237-239
23-70	-NHCO-			220-222
23-71	-NHCOMe			294-297
23-72	-NHCOCH ₂ Me			267-269
23-73	-N(CH ₂ Me)COMe			143-144
23-74	-N((CH ₂) ₄ Me)COMe			111-113
23-75	-N-CH ₂ - COMe			162-164
23-76	-NH ₂			206-209
23-77	-NH ₂			232-234
23-78	-NH ₂			236-239
23-79	-NH ₂			232-235
23-80	-NH-			287-289
23-81	-NHCO-			330-333
23-82	-NHCO-			292-294

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

[表 1 3]

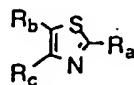


WO 01/10865

PCT/JP00/05198

91

[表 14]



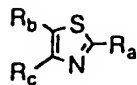
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-99	-NHCOMe			254-257
23-100				159-160
23-101	-NHCO-			278-281
23-102	-NHCO-			295-297
23-103	-NHCO-			262-264
23-104	-NHCO-			266-269
23-105	-NHCOCHMe ₂			227-230
23-106	-NHCOCMe ₃			254-256
23-107	-NHCOCH ₂ CHMe ₂			261-262
23-108	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me			215-219
23-109	-NH ₂			285-288
23-110	-NHCOMe			294-295
23-111	-NHCOMe			206-209
23-112	-NHCOMe			201-203
23-113	-NHCOMe			210-212
23-114	-NHCO(CH ₂) ₃ Cl			191-194

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

92

〔表 15〕



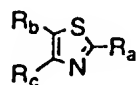
参考例化合物	R_a	R_b	R_c	融点 / °C
23-115				133-135
23-116	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_5\text{Cl}$			223-225
23-117				351-352
23-118	$-\text{NHCOMe}$			265-267
23-119	$-\text{NHCOMe}$			248-250
23-120	$-\text{NHCOMe}$			295-297
23-121	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{COOCH}_2\text{Me}$			261-264
23-122	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$			334-336
23-123	$-\text{NH}_2$			267-269
23-124	$-\text{NH}_2$			218-219
23-125	$-\text{NH}_2$			248-250
23-126	$-\text{NH}_2$			273-275
23-127	$-\text{NHCOMe}$			295-296
23-128	$-\text{NHCOMe}$			284-286
23-129	$-\text{NHCOMe}$			289-291








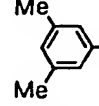



























WO 01/10865

PCT/JP00/05198

93

[表1 6]



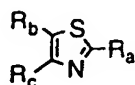
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-130	-NHCOCHMe ₂		Me ₂ CH- 		284-285
23-131	-NHCOCHMe ₃		Me ₂ CH- 		293-295
23-132	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me		Me ₂ CH- 		287-288
23-133	-NH ₂				242-244
23-134	-NH ₂		Me ₂ N- 		309-311
23-135	-CH ₂ COOCH ₂ Me		MeO- 	HCl	150-152
23-136	-CH ₂ NHCO- 		MeO- 		150-151
23-137	-NHCOMe		Me ₃ C- 		280-281
23-138	-NHCOCHMe ₂		Me ₃ C- 		303-304
23-139	-NHCOCHMe ₃		Me ₃ C- 		317-319
23-140	-NHCOMe				342-345
23-141	-NHCOCHMe ₂				297-298
23-142	-NHCOCHMe ₃				313-315
23-143	-NH ₂		Me ₃ C- 		254-257
23-144	-NH ₂				261-264
23-145	-CH ₂ COOH		MeO- 		135-137
23-146	-CH ₂ CONHMe		MeO- 		129-130

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

94

〔表 1 7〕



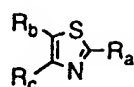
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-147	-Me		MeO-	132-133
23-148	-NHCOMe		Me(CH ₂) ₂ -	256-258
23-149	-NHCOCHMe ₂		Me(CH ₂) ₂ -	269-272
23-150	-NHCO-		Me(CH ₂) ₂ -	240-242
23-151	-NHCOMe		Me(CH ₂) ₃ -	259-261
23-152	-NHCOMe		Me(CH ₂) ₅ -	237-239
23-153	-NHCOMe		CF ₃ O-	296-298
23-154	-NHCOCHMe ₂		CF ₃ O-	285-286
23-155	-NHCOCF ₃		MeO-	260-262
23-156	-NHCONHCH ₂ Me		MeO-	224-226
23-157	-NHCONHCH ₂ Me		Me ₂ CH-	181-183
23-158	-NH ₂		Me(CH ₂) ₂ -	240-242
23-159	-NH ₂		Me(CH ₂) ₃ -	204-206
23-160	-NH ₂		Me(CH ₂) ₅ -	178-179
23-161	-NH ₂		CF ₃ O-	262-264
23-162	-COOH		MeO-	141-143
23-163	-NHCOCH ₂ Me		Me ₃ C-	295-297
23-164	-NHCO-		Me ₃ C-	292-294
23-165	-NHCO-		Me ₃ C-	326-328

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

95

[表 18]



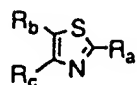
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-166	-NHCO-		Me ₃ C-	326-329
23-167	-NHCOCH ₂ -		Me ₃ C-	277-279
23-168	-NHCO-		Me ₃ C-	309-311
23-169	-NHCONHCH ₂ Me		Me ₃ C-	289-292
23-170	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me		Me ₃ C-	212-214
23-171	-NHCOCH ₂ OMe		Me ₃ C-	248-249
23-172	-NHCOMe		Me ₃ C-	228-230
23-173	-NHCOCH ₂ Me		Me ₃ C-	244-246
23-174	-NHCOCHMe ₂		Me ₃ C-	228-229
23-175	-NHCOCH ₂ -		Me ₃ C-	204-206
23-176	-NHCO-		Me ₃ C-	216-218
23-177	-NHCO-		Me ₃ C-	218-220
23-178	-NHCO-		Me ₃ C-	251-253
23-179	-NHCO-		Me ₃ C-	271-273
23-180	-NHCONHCH ₂ Me		Me ₃ C-	302-305
23-181	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me		Me ₃ C-	190-192
23-182	-NH ₂		Me ₃ C-	239-241
23-183	-NH ₂		CF ₃ -	304-306

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

96

〔表19〕



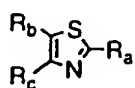
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-184	-NHCOMe			328-330
23-185	-NHCOCH ₂ Me			284-286
23-186	-NHCOCHMe ₂			274-275
23-187	-NHCOCH ₂ -			295-296
23-188	-NHCO-			254-255
23-189	-NHCO-			272-273
23-190	-NHCO-			262-264
23-191	-NHCO-			263-264
23-192	-NHCONHCH ₂ Me			206-207
23-193	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me			208-210
23-194	-NHCOCH ₂ Me			291-293
23-195	-NHCOCHMe ₂			270-272
23-196	-NHCOCH ₂ -			226-229
23-197	-NHCO-			285-286
23-198	-NHCO-			275-278



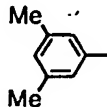


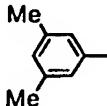

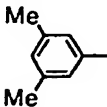

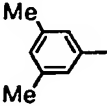

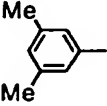

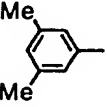

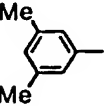

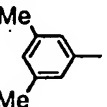

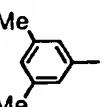


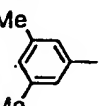
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

97

[表 20]



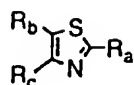
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-199	-NHCO- 			267-270
23-200	-NHCO- 			302-304
23-201	-NHCONHCH ₂ Me			202-203
23-202	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me			128-130
23-203	-NHCOCH ₂ OMe			220-222
23-204	-NH ₂			237-240
23-205	-NHCOMe			288-289
23-206	-NHCOCH ₂ Me			292-293
23-207	-NHCOCHMe ₂			253-254
23-208	-NHCOCH ₂ - 			235-238

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

98

〔表 2 1〕



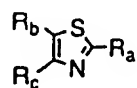
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-209	-NHCO-				300-301
23-210	-NHCO-				277-278
23-211	-NHCO-				278-280
23-212	-NHCONHCH ₂ Me				220-224
23-213	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me				204-206
23-214	-COOCH ₂ Me				149-150
23-215	-NHCOCH ₂ NMe ₂				230-231
23-216	-NH ₂				167-169
23-217	-NHCOMe				195-197
23-218	-NHCOMe				266-270
23-219	-NH ₂				181-185
23-220	-NHCOMe				239-244
23-221	-NHCOMe			HCl	237-242
23-222					248-250

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

99

〔表 2 2〕



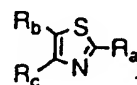
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-223	-NHCOCH ₂ OH				243-245
23-224	-NHCOMe				371-373
23-225	-NHCOMe				350-351
23-226					156-157
23-227	-NHOCH ₂ -				171-172
23-228	-NHCO-				276-278
23-229	-NHCO-				276-277
23-230	-NHCO-				250-251
23-231	-NHCO-				241-242
23-232	-NMeCOMe			HCl	219-222
23-233	-NHMe				226-227

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

100

[表 2 3]



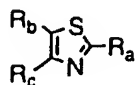
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-234	-NMeCOMe				171-174
23-235	-NMeCOMe			HCl	189-193
23-236	-NMeCO-				210-214
23-237	-NMeCO-			HCl	210-214
23-238	-NMeCO-				212-214
23-239	-NMeCO-			2HCl	206-210
23-240	-NHCO-			HCl	285-287
23-241	-NHCO-			2HCl	264-269
23-242	-NHCH ₂ Me				179-182
23-243	-NHCO-			2HCl	327-329
23-244	-NHCO-				293-295

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

101

〔表 2 4〕

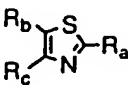


参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-245	-NHCO-		Me ₃ C-		245-247
23-246	-NHCO-		Me-		269-270
23-247	-NHCO-		Me ₃ C-		171-173
23-248	-NMeCO-		MeO-		141-142
23-249	-NMeCO-		MeO-	HCl	194-196
23-250	-NMeCO-		MeO-		144-145
23-251	-NMeCO-		MeO-	2HCl	175-178
23-252	-NCOMe CH ₂ Me		MeO-	HCl	184-187
23-253	-NCO- CH ₂ Me		MeO-		128-130
23-254	-NCO- CH ₂ Me		MeO-	HCl	149-151
23-255	-NCO- CH ₂ Me		MeO-		144-145
23-256	-NCO- CH ₂ Me		MeO-	2HCl	151-154
23-257	-NMeCOMe		Me ₃ C-		186-188

WO 01/10865

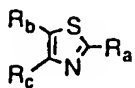
PCT/JP00/05198

[表 2 5]



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-258	-NMeCOMe			HCl	189-191
23-259	-NMeCO-				204-206
23-260	-NMeCO-			HCl	202-203
23-261	-NMeCO-				136-138
23-262	-NMeCO-			2HCl	169-171
23-263	-NCOMe CH ₂ Me				182-183
23-264	-NCOMe CH ₂ Me			HCl	184-185
23-265	-NCO- CH ₂ Me				222-224
23-266	-NCO- CH ₂ Me			HCl	219-222
23-267	-NCO- CH ₂ Me				159-160
23-268	-NCO- CH ₂ Me			2HCl	159-191
23-269	-NHCH ₂ Me				175-176
23-270	-NHMe				286-289
23-271	-NHCH ₂ Me				223-225

[表 2 6]



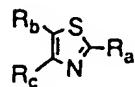
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-272	-NCOMe CH ₂ Me				159-161
23-273	-NCOMe CH ₂ Me			HCl	179-184
23-274	-NCO- CH ₂ Me				178-182
23-275	-NCO- CH ₂ Me				174-178
23-276	-NH(CH ₂) ₂ Me				177-180
23-277	-NCOMe (CH ₂) ₂ Me				130-132
23-278	-NCO- (CH ₂) ₂ Me				138-140
23-279	-NCO- (CH ₂) ₂ Me				130-131
23-280	-NH(CH ₂) ₃ Me				165-168
23-281	-NHCH ₂ -				186-188
23-282	-NCH ₂ - COMe				193-195
23-283	-NH-				230-234

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

104

〔表 2 7〕



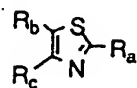
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-284				183-187
23-285				137-138
23-286				144-146
23-287				131-132
23-288				122-124
23-289				142-144
23-290				141-142
23-291				161-163
23-292				188-191
23-293				131-132
23-294				332-334

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

105

[表 2 8]



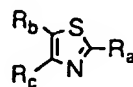
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-295	-NCOCH=CH ₂			236-238
23-296	-NHCONH-			217-219
23-297	-NHCONH-			296-298
23-298	-NHCO--CO ₂ Me			304-306
23-299	-NHCO--CO ₂ H			332-335
23-300	--SMe			127-128
23-301	--SMe			125-126
23-302	--SMe			142-144
23-303	--SOMe			169-170
23-304	--SOMe			184-185
23-305	--SOMe			199-201
23-306	--SO ₂ Me			211-212
23-307	--SO ₂ Me			215-217
23-308	--SO ₂ Me			205-207
23-309	--SMe			115-118
23-310	--SMe			147-149
23-311	--SOMe			186-188
23-312	--SOMe			187-189

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

106

[表 29]



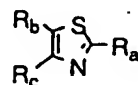
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-313					191-194
23-314					202-204
23-315					167-169
23-316				HCl	267-269
23-317					227-229
23-318					185-187
23-319					247-250
23-320					179-183
23-321				HCl	232-236
23-322					234-235
23-323					233-234
23-324					175-176
23-325					221-222

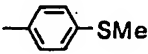

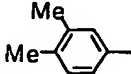
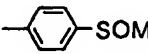

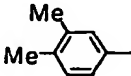
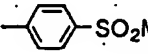

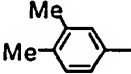

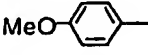

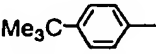


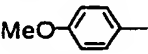


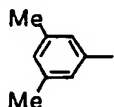


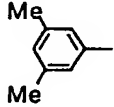
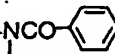

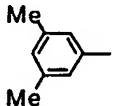
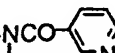

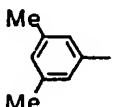

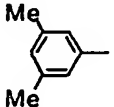


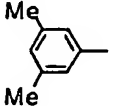
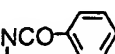

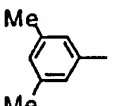
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

107

[表 30]



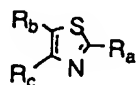
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-326				159-161
23-327				161-164
23-328				194-196
23-329	-NHCOCH ₂ OH			228-230
23-330	-NHCOCH ₂ OH			261-263
23-331	-NHCO-  -CO ₂ Na			386-389
23-332	-NHCO-  -CO ₂ Me			300-303
23-333	-NHCO-  -CO ₂ Na			393-395
23-334	-NCO-  (CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ Me			123-125
23-335	-NCO-  (CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ Me			161-163
23-336	-NH(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ Me			161-162
23-337	-NHCO-  -CO ₂ H			347-349
23-338	-NCO-  CH ₂ CO ₂ CH ₂ Me			166-167

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

108

[表 3 1]



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-339				146-147
23-340				142-143
23-341				253-256
23-342				350-353
23-343				257-261
23-344				276-279
23-345				303-304
23-346				149-150
23-347				175-177
23-348				272-274
23-349				341-343

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

109

参考例 2 3 - 1 2 8

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- 5 (0.50 g, 1.78 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.51 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化アセチル (0.21 g, 2.67 mmol) を加え、80℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.17 g (収率 29%) を得た。

- 10 融点 284-286℃。

参考例 2 3 - 1 3 3

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- 2-ブromo-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 (5.0 g, 13 mmol) とチオ尿素 (1.0 g, 14 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、トリ
15 エチルアミン (1.9 mL, 14 mmol) を滴下し、室温で 3 時間かき混ぜた。溶媒を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶して表題化合物 2.0 g (7.2 mmol, 収率 55%) を得た。

融点 242-244℃。

- 20 参考例 2 3 - 1 3 7

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]

- アミン (0.40 g, 1.29 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g, 0.39 mmol) の
25 N,N-ジメチルアセトアミド (4 mL) 溶液に、塩化アセチル (0.15 g, 1.94 mmol) を加え、80℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.23 g (収率 50%) を得た。

融点 280-281℃。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

110

参考例23-143

[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]
アミン

- 2-ブロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素
5 酸塩(5.0 g, 12 mmol)とチオ尿素(0.95 g, 13 mmol)のアセトニトリル(60 mL)溶
液に、トリエチルアミン(1.8 ml, 13 mmol)を滴下し、3時間還流した。溶媒を減圧
留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取した。得
られた粗結晶をエタノールより再結晶して表題化合物 2.6 g (8.4 mmol, 収率 69%)
を得た。

- 10 融点 254-257℃。

参考例23-164

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]
]ベンズアミド

- [4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]
15 アミン(0.50 g, 1.62 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(0.05 g, 0.39 mmol)のN,N-
ジメチルアセトアミド(5 mL)溶液に、塩化ベンゾイル(0.15 g, 1.94 mmol)を加え
、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体
を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結
晶して表題化合物 0.44 g (収率 66%)を得た。

- 20 融点 292-294℃。

参考例23-165

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]
]ニコチンアミド

- [4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]
25 アミン(0.50 g, 1.62 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(0.06 g, 0.49 mmol)のN,N-
ジメチルアセトアミド(5 mL)溶液に、塩化ニコチノイル塩酸塩(0.43 g, 2.42 mmol)
を加え、70℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出
した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノール
から再結晶して表題化合物 0.49 g (収率 73%)を得た。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

111

融点 326-328℃。

参考例 23-168

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]
シクロペンタンカルボキサミド

- 5 [4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]
アミン (0.50 g, 1.62 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.49 mmol) の N,N-
ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化シクロペンタンカルボニル (0.32 g, 2.42
mmol) を加え、70℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、
析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.43 g (収率 66%) を得た。

融点 309-311℃。

参考例 23-194

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロピオン
アミド

- 15 [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン
(0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) の N,N-ジメチ
ルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化プロピオニル (0.18 g, 1.96 mmol) を加え、
80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を
濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶
20 して表題化合物 0.41 g (収率 67%) を得た。

融点 291-293℃。

参考例 23-195

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチル
プロピオンアミド

- 25 [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン
(0.50 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.53 mmol) の N,N-ジメチ
ルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化2-メチルプロピオニル (0.20 g, 1.91 mmol) を
加え、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した
固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

112

再結晶して表題化合物 0.52 g (収率 83%) を得た。

融点 270-272℃。

参考例 2 3 - 1 9 6

5 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-フェニ
ルアセトアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン
(0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) の N,N-ジメチ
ルアセトアミド (15 mL) 溶液に、塩化 2-フェニルアセチル (0.32 g, 2.0 mmol) を加
え、80℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固
10 体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再
結晶して表題化合物 0.33 g (収率 46%) を得た。

融点 226-229℃。

参考例 2 3 - 1 9 7

15 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズア
ミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン
(0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) の N,N-ジメチ
ルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化ベンゾイル (0.30 g, 2.15 mmol) を加え、80
℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾
20 取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶し
て表題化合物 0.18 g (収率 26%) を得た。

融点 285-286℃。

参考例 2 3 - 1 9 8

25 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロペ
ンタンカルボキサミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン
(0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) の N,N-ジメチ
ルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化シクロペンタンカルボニル (0.33 g, 2.47 mmol)
を加え、70℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出し

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

113

た固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (収率 59%) を得た。

融点 275-278℃。

参考例 23-199

- 5 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- (0.52 g, 1.9 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化ニコチノイル塩酸塩 (0.51 g, 2.86 mmol) を加え、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.44 g (収率 61%) を得た。

融点 267-270℃。

参考例 23-200

- 15 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソニコチンアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化イソニコチノイル塩酸塩 (0.48 g, 2.72 mmol) を加え、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.22 g (収率 32%) を得た。

融点 302-304℃。

参考例 23-201

- 25 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-エチルウレア

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- (0.51 g, 1.8 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、イソシアン酸エチル (0.20 g, 2.8 mmol) を加え、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

114

ウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.27 g (収率 42%) を得た。

融点 202-203℃。

参考例 2 3 - 2 0 2

- 5 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-プロピルウレア

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

(0.51 g, 1.8 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 溶液に、イソシアン酸プロピル (0.23 g, 2.67 mmol) を加え、80℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナ

- 10 トリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.23 g (収率 33%) を得た。

融点 128-130℃。

参考例 2 3 - 2 4 6

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピラジン

- 15 カルボキサミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

(0.50 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.53 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化ピラジンカルボニル (0.44 g, 2.7 mmol) を加え、70℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固
20 体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (収率 59%) を得た。

融点 269-270℃。

参考例 2 4

1-ブロモ-3-エチルベンゼン

- 25 3-エチルアニリン (10.0 g, 82.5 mmol) の 50% 硫酸水溶液 (43.6 g) に 0℃ で亜硝酸ナトリウム (6.83 g, 99.0 mmol) の水溶液 (16.5 mL) を 30 分かけて滴下した。得られた反応混合物を 0℃ で 45 分間かき混ぜた。このジアソニウム塩の溶液を、ゆるやかに加熱還流している臭化銅(I) (12.4 g, 86.6 mmol) の 48% 臭化水素酸溶液 (82.5 mL) に少しずつ加えた。加えた後、反応混合物を 30 分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷やしてエ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

115

ーテルで抽出した。抽出液を1N-水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、ろ過、乾燥して濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 20:1)で精製して表題化合物6.13 g(収率 40 %)を得た。

油状物。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.63 (2H, q, J= 7.5 Hz), 7.11-7.20 (2H, m), 7.28-7.38 (2H, m).

参考例 2 5

参考例 2 4に準じ、3-エチルアニリンの代わりに、3-(1-メチルエチル)アニリンを用いて下記の参考例化合物 2 5 を合成した。

- 10 参考例化合物 2 5 : 1-ブロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (6H, d, J= 7.0 Hz), 2.77-2.99 (1H, m), 7.03-7.16 (2H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.37 (1H, s).

参考例 2 6

- 15 3-エチル安息香酸

アルゴン雰囲気下、1-ブロモ-3-エチルベンゼン(5.1 g, 28 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(45 mL)を、マグネシウム片(0.74 g, 31 mmol)のテトラヒドロフラン混合物(5.0 mL)に滴下し、そのまま30分間かき混ぜた。粉碎したドライアイスに反応混合物を加えてそのまま1時間かき混ぜた。反応混合物に1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥、ろ過、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 5:1)で精製して表題化合物3.87 g(収率 93 %)を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.73 (2H, q, J= 7.5 Hz), 7.34-7.50 (2H, m), 7.92-7.98 (2H, m).

- 25 参考例 2 7

参考例 2 6に準じ、1-ブロモ-3-エチルベンゼンの代わりに、1-ブロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼン、1-ブロモ-4-フルオロ-3-メチルベンゼンを用いて下記の参考例化合物 2 7-1 及び 2 7-2 を合成した。

参考例化合物 2 7-1 : 3-(1-メチルエチル)安息香酸

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

116

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (6H, d, J= 7.0 Hz), 2.98-3.06 (1H, m), 7.38-7.54 (2H, m), 7.90-8.02 (2H, m).

参考例化合物 27-2 : 4-フルオロ-3-メチル安息香酸

5 融点 165-167℃。

参考例 28

3-エチルベンゾイルクロリド

3-エチル安息香酸 (9.40g, 62.6 mmol) を 0℃ で塩化チオニル (45mL) にゆっくり加え、N, N-ジメチルホルムアミド (3滴) を滴下した。得られた反応混合物をそのまま 2 時間
10 加熱還流した。反応混合物を濃縮し、未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 29

参考例 28 に準じ、3-エチル安息香酸の代わりに、3-(1-メチルエチル)安息香酸、4-フルオロ-3-メチル安息香酸、4-シクロヘキシル安息香酸を用いて下記の参考例化合物 29-1 ~ 29-3 を合成した。

15 参考例化合物 29-1 : 3-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 29-2 : 4-フルオロ-3-メチルベンゾイルクロリド

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 29-3 : 4-シクロヘキシルベンゾイルクロリド

20 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 30

参考例 14 に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、3,5-ジクロロベンゾイルクロリド、3-エチルベンゾイルクロリド、3-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-フルオロ-3-メチルベンゾイルクロリド、4-シクロヘキシルベンゾイルクロリド、3-フルオロベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 30-1 ~ 30-7 を合成した。
25

参考例化合物 30-1 : N-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.20 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.56-2.67

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

117

(2H, m), 7.61 (1H, t, J= 7.7 Hz), 7.81 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.21 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.30 (1H, s).

参考例化合物 30-2 : N-(3,5-ジクロロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.1 Hz), 2.19 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.57 (1H, t, J= 5.5 Hz), 2.57-2.70 (1H, m), 7.54 (1H, t, J= 1.8 Hz), 7.88 (2H, d, J= 1.8 Hz).

参考例化合物 30-3 : N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.14 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.52-2.61 (2H, m), 2.71 (2H, q, J= 7.5 Hz), 7.32-7.41 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m).

参考例化合物 30-4 : N-[3-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン

油状物。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, J= 7.0 Hz), 1.40 (3H, d, J= 5.9 Hz), 2.14 (1H, d, J= 3.7 Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 2.87-3.10 (1H, m), 7.33-7.46 (2H, m), 7.84 (1H, dt, J= 7.0, 1.8 Hz), 7.91 (1H, s).

参考例化合物 30-5 : N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.4 Hz), 2.14 (1H, d, J= 3.4 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.51-2.61 (2H, m), 7.06 (1H, t, J= 8.8 Hz), 7.81-7.90 (2H, m).

参考例化合物 30-6 : N-(4-シクロヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.54 (7H, m), 1.67-1.89 (6H, m), 2.12 (1H, d, J= 3.2 Hz), 2.52-2.60 (3H, m), 7.28 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.95 (2H, d, J= 8.3 Hz).

参考例化合物 30-7 : N-(3-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.16 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.52-2.68 (2H, m), 7.25 (1H, ddd, J= 8.4, 2.6, 1.1 Hz), 7.43 (1H, ddd, J= 8.1, 7.7, 5.5

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

118

Hz), 7.69 (1H, ddd, J= 8.1, 2.6, 1.5 Hz), 7.81 (1H, ddd, J= 7.7, 1.5, 1.1 Hz).

参考例 3 1

参考例 1 6 に準じ、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミンの代わりにN-(3-トリ
フルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,5-ジクロロベンゾイル)プロピレ
ンイミン、N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-[3-(1-メチルエチル)ベンゾ
5 イル]プロピレンイミン、N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-
(4-シクロヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-フルオロベンゾイル)プロピ
レンイミンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 3 1-1~3 1-7 を合成した。

参考例化合物 3 1-1 : 2-(4-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン
10 油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.33 (2H, s), 7.21 (2H, d, J= 6.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J= 8.4,
7.7 Hz), 7.87 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.18 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.26 (1H, s), 8.59
(2H, d, J= 6.0 Hz).

参考例化合物 3 1-2 : 1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

15 融点 163-164℃。

参考例化合物 3 1-3 : 1-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 102-103℃。

参考例化合物 3 1-4 : 1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 50-52℃。

20 参考例化合物 3 1-5 : 1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 86-88℃。

参考例化合物 3 1-6 : 1-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32-1.52 (5H, m), 1.77-1.89 (5H, m), 2.58 (1H, m), 4.26 (2H,
25 s), 7.20 (2H, d, J= 6.3 Hz), 7.32 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, J= 8.4 Hz),
8.56 (2H, d, J= 6.3 Hz).

参考例化合物 3 1-7 : 1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.28 (2H, s), 7.20 (2H, d, J= 6.2 Hz), 7.33 (1H, ddd, J= 8.1,

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

119

2.6, 1.1 Hz), 7.49 (1H, ddd, J= 8.1, 7.7, 5.5 Hz), 7.68 (1H, ddd, J= 9.5, 2.6, 1.5 Hz), 7.79 (1H, ddd, J= 7.7, 1.5, 1.1 Hz), 8.58 (2H, d, J= 6.2 Hz).

参考例 3 2

- 参考例 1 7 に準じ、 γ -ピコリンの代わりに 2,4-ルチジン、 γ -コリジンをを用いて
5 、下記の参考例化合物 3 2-1 ~ 3 2-4 を合成した。

参考例化合物 3 2-1 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン

融点 56-57°C。

参考例化合物 3 2-2 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノ
ン

- 10 油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.38 (6H, s), 2.54 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.98-7.10 (1H, m),
7.01 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.60 (2H, s), 8.42-8.45 (1H, m).

参考例化合物 3 2-3 : 2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノ
ン

- 15 融点 46-48°C。

参考例化合物 3 2-4 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エ
タノン

融点 135-136°C。

参考例 3 3

- 20 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタ
ノン

- 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピリジン(20 g, 97 mmol)の無水テトラ
ヒドロフラン(300 mL)溶液を-78°Cに冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウム
ヘキサン溶液(140 mL, 0.23 mol)を滴下した。滴下終了後室温で30分間かき混ぜた後
25 、-78°Cに冷却した。N-(4-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン(25 g, 0.13 mol)の
無水テトラヒドロフラン(50 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で2時間かき混ぜた。
反応混合物に水(100 mL)及びイソプロピルエーテル(300 mL)を加え、得られた粗結
晶をろ取した。この粗結晶をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶することにより
表題化合物23 g (収率 69 %)を得た。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

120

融点 187-190℃。

参考例 3 4

参考例 3 3 に準じ、N-(4-メトキシベンゾイル)プロピレンイミンの代わりにN-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミンを
5 それぞれ用いて、下記の参考例化合物 3 4-1 及び 3 4-2 を合成した。

参考例化合物 3 4-1 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

融点 144-146℃。

参考例化合物 3 4-2 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)エタノン
10

融点 133-136℃。

参考例 3 5

2-フルオロ-4-メチルピリジン

ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 33 巻, 1667-1675 頁, 1990 年に記載の方法に準じて合成した。
15

沸点 82-86℃ (10kPa)。

参考例 3 6

2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

20 アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン(44 mL, 0.31 mol)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(190 mL, 0.31 mol)を滴下した。滴下終了後10分間かき混ぜ、続いて2-フルオロ-4-メチルピリジン(34.5 g, 0.31 mol)の無水テトラヒドロフラン(30 mL)溶液を加えた。反応混合物を-10℃で30分間かき混ぜた。反応溶液を-78℃に冷却しN-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン(52 g, 0.30 mol)の無水テトラヒドロフラン(30 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残さをイソプロピルエーテルから再結晶することにより表題化合物35 g(収率 52 %)を得た。
25

融点 66-67℃。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

121

参考例 37

参考例 36 に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりにN-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミンを用いて、下記の参考例化合物 37 を合成した。

参考例化合物 37 : 2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノン

5 油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.86 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.86 (1H, s); 7.03-7.19 (2H, m), 7.31-7.59 (3H, m), 8.18 (1H, d, J = 5.6 Hz).

参考例 38

- 参考例 21 に準じ、4-メチルチオベンゾニトリルの代わりに、2-メチルベンゾニトリル、3-メチルベンゾニトリル、4-メチルベンゾニトリル、2-クロロベンゾニトリル、3-クロロベンゾニトリル、4-クロロベンゾニトリル、3-メトキシベンゾニトリル、4-メトキシベンゾニトリル、2-フルオロベンゾニトリル、3-フルオロベンゾニトリル、4-フルオロベンゾニトリル、4-ニトロベンゾニトリル、ピペロニロニトリル、3-メトキシカルボニルベンゾニトリル、4-メトキシカルボニルベンゾニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、バレロニトリル、ヘキサンニトリル、3-フェニルプロピオニトリル、4-フェニルブチロニトリルをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 38-1 ~ 38-21 を合成した。

参考例化合物 38-1 : 2-メチル(チオベンズアミド)

油状物

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (3H, s), 6.88 (1H, br s), 7.06-7.23 (3H, m), 7.24-7.31 (1H, m), 7.88 (1H, br s).

参考例化合物 38-2 : 3-メチル(チオベンズアミド)

融点 88-89℃。

参考例化合物 38-3 : 4-メチル(チオベンズアミド)

- 25 融点 172-174℃。

参考例化合物 38-4 : 2-クロロチオベンズアミド

融点 58-59℃。

参考例化合物 38-5 : 3-クロロチオベンズアミド

融点 114-115℃。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

122

参考例化合物 3 8 - 6 : 4-クロロチオベンズアミド

融点 130-131℃。

参考例化合物 3 8 - 7 : 3-メトキシチオベンズアミド

油状物

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 7.02-7.08 (1H, m), 7.31-7.36 (3H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 7.76 (1H, br s).

参考例化合物 3 8 - 8 : 4-メトキシチオベンズアミド

融点 148-149℃。

参考例化合物 3 8 - 9 : 2-フルオロチオベンズアミド

- 10 融点 113-114℃。

参考例化合物 3 8 - 1 0 : 3-フルオロチオベンズアミド

融点 151-152℃。

参考例化合物 3 8 - 1 1 : 4-フルオロチオベンズアミド

融点 156-157℃。

- 15 参考例化合物 3 8 - 1 2 : 4-ニトロチオベンズアミド

融点 159-160℃。

参考例化合物 3 8 - 1 3 : チオピペロニルアミド

融点 188-189℃。

参考例化合物 3 8 - 1 4 : 3-メトキシカルボニルチオベンズアミド

- 20 融点 140-141℃。

参考例化合物 3 8 - 1 5 : 4-メトキシカルボニルチオベンズアミド

融点 191-192℃。

参考例化合物 3 8 - 1 6 : チオブチルアミド

油状物

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.72-1.93 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.02 (1H, br s), 7.77 (1H, br s).

参考例化合物 3 8 - 1 7 : チオイソブチルアミド

油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J = 5.8$ Hz), 2.79-2.96 (1H, m), 6.99 (1H, br s),

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

123

7.71 (1H, br s).

参考例化合物 38-18 : チオバレリアミド

油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.31-1.49 (2H, m), 1.68-1.83 (2H, m), 2.67 (2H, t, J= 7.7 Hz), 6.92 (1H, br s), 7.73 (1H, br s).

参考例化合物 38-19 : ヘキサンチオアミド

油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (3H, t, J= 6.9 Hz), 1.22-1.45 (4H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.66 (2H, t, J= 7.5 Hz), 7.05 (1H, br s), 7.91 (1H, br s).

10 参考例化合物 38-20 : 3-フェニル (チオプロピオンアミド)

融点 83-84℃。

参考例化合物 38-21 : 4-フェニル (チオブチルアミド)

融点 60-61℃。

参考例 39

15 参考例 6 に準じ、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンの代わりに、
2-(4-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン、1-(3,5-ジクロロフェ
ニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、
1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-フルオロ-3-メチル
フェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)
20 エタノン、1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、2-(2-フルオロ-4-ピリ
ジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシ
フェニル)エタノン、1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン、1-(3,5-
ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン、2-(2,6-ジメチル-4-ピリジ
ル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピ
25 リジル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 39-1 ~ 39-13 を合成
した。

参考例化合物 39-1 : 2-ブロモ-2-(4-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)
エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

124

参考例化合物 39-2 : 2-プロモ-1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジル) エタノン臭化水素酸塩

融点 253-254℃

参考例化合物 39-3 : 2-プロモ-1-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル) エタノン臭化水素酸塩

融点 146-148℃。

参考例化合物 39-4 : 2-プロモ-1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル) エタノン臭化水素酸塩

融点 143-144℃。

10 参考例化合物 39-5 : 2-プロモ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル) エタノン臭化水素酸塩

融点 211-214℃。

参考例化合物 39-6 : 2-プロモ-1-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル) エタノン臭化水素酸塩

15 融点 189-191℃。

参考例化合物 39-7 : 2-プロモ-1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル) エタノン臭化水素酸塩

融点 191-194℃。

参考例化合物 39-8 : 2-プロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル) エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 39-9 : 2-プロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル) エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

25 参考例化合物 39-10 : 2-プロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル) エタノン臭化水素酸塩

融点 144-146℃。

参考例化合物 39-11 : 2-プロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル) エタノン臭化水素酸塩

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

125

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 39-12 : 2-プロモ-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

- 5 参考例化合物 39-13 : 2-プロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 208-212℃。

参考例 40

- 10 2-プロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン(0.36 g, 1.1 mmol)の酢酸(5 mL)溶液に臭素(0.058 mL, 1.1 mmol)を加え、混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残さをイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 0.44 g(収率 82%)を得た。

- 15 非晶状粉末

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.55 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.35 (1H, s), 6.99-7.03 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J= 6.6, 1.8 Hz), 8.02-8.07 (2H, m), 8.20 (1H, d, J= 6.6 Hz), 8.70 (2H, d, J= 1.8 Hz), 11.02 (1H, br s)。

参考例 41

- 20 参考例 40に準じ、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノンの代わりに、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン及び2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 41-1及び41-2を合成した。

- 25 参考例化合物 41-1 : 2-プロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 41-2 : 2-プロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

126

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 4 2

エチル (4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボチオイルカルバマート

- エチル イソチオシアナトホルマート (8.1 g, 62 mmol) のアセトン (30 mL) 溶液に1-
5 フェニルピペラジン (10 g, 62 mmol) を加え、混合物を1時間加熱還流させた。反応混
合物を濃縮し、粗結晶を酢酸エチルで再結晶して、表題化合物 13 g (収率 73%) を得た
。

融点 134-135℃。

参考例 4 3

- 10 4-フェニル-1-ピペラジニルカルボチオアミド

エチル (4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボチオイルカルバマート (13 g, 44
mmol) を濃塩酸 (44 mL) に加え、混合物を80℃で2時間かき混ぜた。反応混合物を8N-水
酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、結晶をろ取した。結晶を水で洗浄し乾燥して、
表題化合物 6.1 g (収率 63%) を得た。

- 15 融点 178-179℃。

参考例 4 4

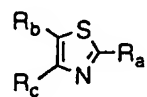
以下の表 3 2 ~ 表 4 2 に記載の参考例化合物 4 4 - 1 ~ 4 4 - 1 2 9 を、参考例 8
~ 1 2、参考例 4 4 - 1、特開昭 6 1 - 1 0 5 8 0 号公報及び USP 4, 6 1 2,
3 2 1 に記載の方法に準じて合成した。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

127

〔表 3 2〕



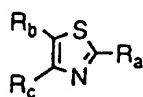
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-1				135-137
44-2	-NH ₂			267-269
44-3				246-248
44-4	-Me			74-75
44-5				110-111
44-6				107-108
44-7				101-102
44-8				188-189
44-9	-NH ₂			229-230
44-10	-NHCOMe			247-249
44-11				208-210
44-12				279-281
44-13				351-353
44-14				92-93

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

128

[表 3 3]



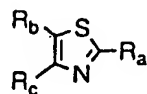
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-15				153-154
44-16				172-173
44-17				221-222
44-18				259-262
44-19	-NHMe			199-202
44-20	-NHCH ₂ Me			190-191
44-21	-NMeCOMe			169-170
44-22	-NMeCONH-			190-191
44-23	-NMeCO-			134-135
44-24	-CH ₂ Me			56-58
44-25				152-153
44-26				171-174
44-27	-NHCOMe			307-308
44-28	-NH ₂			263-264

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

129

[表 3 4]



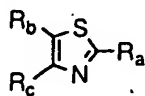
参考例化合物	R_a	R_b	R_c	融点 / °C
44-29	-NHCOMe			326-328
44-30	-NHCONH-			227-228
44-31	-SMe			117-119
44-32	-CO ₂ Me			144-145
44-33	-NH ₂			232-234
44-34	-SO ₂ Me			188-189
44-35	-CO ₂ H			316-318
44-36	-SOMe			165-166
44-37	-NHCOMe			304-306
44-38	-NHCONH-			210-213
44-39	-NHCONH-			223-224
44-40	-NHCONH-			206-207
44-41	-NHCONH-			205-206
44-42	-NHCONH-			227-229

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

130

[表 3 5]



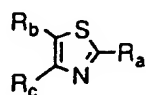
参考例化合物	R_a	R_b	R_c	融点 / °C
44-43				190-193
44-44				220-221
44-45				208-210
44-46				335-336
44-47				103-104
44-48				143-145
44-49				油状物
44-50				86-87
44-51				137-138
44-52	$-NH_2$			332-333
44-53				193-194
44-54				164-166
44-55				197-199

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

131

[表 3 6]



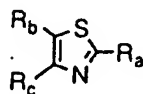
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-56				190-192
44-57				192-194
44-58				133-134
44-59				153-154
44-60				158-163
44-61				168-170
44-62				212-215
44-63				203-205
44-64				131-132
44-65				152-153
44-66				123-124
44-67				142-144

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

132

[表 3 7]



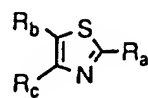
参考例化合物	R_a	R_b	R_c	融点 / °C
44-68				137-139
44-69				209-210
44-70				111-112
44-71	$-(CH_2)_2Me$			74-75
44-72	$-CHMe_2$			104-105
44-73				120-121
44-74	$-(CH_2)_3$ -			油状物
44-75	$-(CH_2)_2$ -			油状物
44-76	$-(CH_2)_3Me$			油状物
44-77	$-(CH_2)_4Me$			油状物

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

133

[表 3 8]



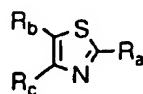
参考例化合物	R_a	R_b	R_c	融点 / °C
44-78				147-148
44-79				101-102
44-80				153-154
44-81	-NHCOMe			253-254
44-82				98-99
44-83	-NH ₂			201-202
44-84	-NHCONH-			189-192
44-85	-NHCONH-			217-220
44-86				107-109
44-87				162-164
44-88				332-334
44-89	-NHCONH-			288-290

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

134

[表 3 9]



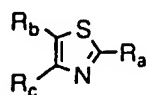
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-90				130-131
44-91				296-297
44-92				251-252
44-93				165-166
44-94				129-130
44-95				349-350
44-96				269-270
44-97				126-127
44-98				290-291
44-99				324-326
44-100				197-198
44-101				269-270

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

135

〔表40〕



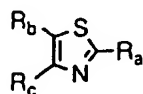
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-102				315-316
44-103				189-190
44-104				325-328
44-105				249-251
44-106				187-189
44-107				169-171
44-108				122-124
44-109				250-252
44-110				295-296
44-111				137-139
44-112				272-274
44-113				170-173
44-114				299-300

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

136

[表 4 1]



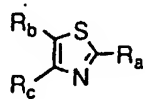
参考例化合物	R_a	R_b	R_c	融点 / $^{\circ}\text{C}$
44-115	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$			385-387
44-116	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}_3$			281-285
44-117	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}_3$			287-290
44-118	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$			120-121
44-119	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$			147-148
44-120	$-\text{CH}_2\text{Me}$			87-88
44-121	$-\text{CH}_2\text{Me}$			90-91
44-122	$-\text{CH}_2\text{Me}$			83-84
44-123				118-120
44-124	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$			油状物
44-125	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CONH}_2$			266-267

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

137

[表 4 2]



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-126				267-270
44-127				248-249
44-128				127-129
44-129				154-155

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

138

参考例 44-1

4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール

- 2-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(1.6 g, 4.1 mmol)とチオベンズアミド(0.57 g, 4.2 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液を室温で14時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体をろ取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶を酢酸エチルから再結晶して表題化合物0.27 g(収率 19 %)を得た。

融点 135-137℃。

先に挙げた参考例 44 のプロトン核磁気共鳴スペクトルを以下の表 43 に示す。

10 [表 43]

参考例化合物番号	プロトン核磁気共鳴スペクトル
44-49	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 2.70 (3H, s), 7.14-7.38 (8H, m), 7.46 (1H, s), 7.81 (1H, ddd, $J=6.6, 1.8, 1.1$ Hz), 8.56 (2H, d, $J=6.0$ Hz).
44-74	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.04-2.26 (8H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.08 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.17-7.35 (7H, m), 8.50 (2H, dd, $J=4.6, 1.8$ Hz).
44-75	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (6H, s), 3.13-3.23 (2H, m), 3.31-3.41 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.19 (2H, dd, $J=4.5, 1.7$ Hz), 7.24-7.37 (5H, m), 8.50 (2H, dd, $J=4.5, 1.7$ Hz).
44-76	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.43-1.55 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 2.26 (6H, m), 3.05 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.21 (2H, dd, $J=4.6, 1.8$ Hz), 8.50 (2H, dd, $J=4.6, 1.8$ Hz).
44-77	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90-0.97 (3H, m), 1.38-1.49 (4H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 2.26 (6H, s), 3.04 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.21 (2H, dd, $J=4.5, 1.8$ Hz), 8.50 (2H, dd, $J=4.5, 1.8$ Hz).
44-124	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (6H, s), 4.38 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.10 (2H, s), 7.16 (2H, dd, $J=4.9, 1.6$ Hz), 7.34-7.41 (5H, m), 8.47 (2H, dd, $J=4.9, 1.6$ Hz).

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

139

参考例 4 5

参考例 2 1 に準じ、4-メチルチオベンソニトリルの代わりに、ピバロニトリルを用いて、下記の参考例化合物 4 5 を合成した。

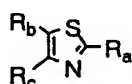
参考例化合物 4 5 : チオピバロアミド


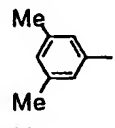

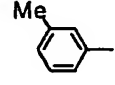
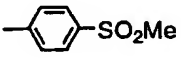
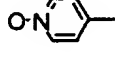
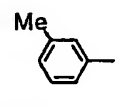

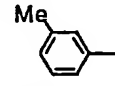


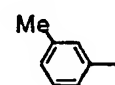
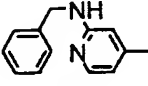
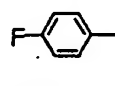

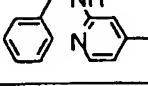
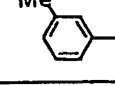
5 融点 117-119℃。

参考例 4 6

以下の表 4 4 に記載の参考例化合物 4 6-1 ~ 4 6-5 を、参考例 8 ~ 1 2、参考例 4 4-1、特開昭 6 1-1 0 5 8 0 号公報及び USP 4, 6 1 2, 3 2 1 に記載の方法に準じて合成した。

10 [表 4 4]



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
46-1	-CH ₂ Me			100-101
46-2	-CMe ₃			140-142
46-3				196-197
46-4	-NHCONHOMe			235-236
46-5	-NHCONHO- 			168-169
46-6	-NH ₂			380-381
46-7	-NHCO- 			220-222

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

140

実施例 1

- | | |
|-------------------|--------|
| (1) 参考例化合物 23-313 | 10.0mg |
| (2) 乳糖 | 60.0mg |
| (3) コーンスターチ | 35.0mg |
| 5 (4) ゼラチン | 3.0mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 2.0mg |

参考例化合物 23-313 10.0mg と乳糖 60.0mg 及び コーンスターチ 35.0mg の混合物を 10% ゼラチン水溶液 0.03ml (ゼラチンとして 3.0mg) を用い、1mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃ で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0mg と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

実施例 2

- | | |
|----------------------|--------|
| 15 (1) 参考例化合物 23-313 | 10.0mg |
| (2) 乳糖 | 70.0mg |
| (3) コーンスターチ | 50.0mg |
| (4) 可溶性デンプン | 7.0mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0mg |

20 参考例化合物 23-313 10.0mg とステアリン酸マグネシウム 3.0mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07ml (可溶性デンプンとして 7.0mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0mg 及び コーンスターチ 50.0mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

実施例 3

- | | |
|----------------------|------------|
| 25 (1) 参考例化合物 23-313 | 5.0mg |
| (2) 食塩 | 20.0mg |
| (3) 蒸留水 | 全量 2ml とする |

参考例化合物 23-313 5.0mg 及び 食塩 20.0mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2ml のアンプルに充填す

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

141

る。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

実施例 4

- | | |
|-------------------|--------|
| (1) 参考例化合物 23-331 | 10.0mg |
| (2) 乳糖 | 60.0mg |
| 5 (3) コーンスターチ | 35.0mg |
| (4) ゼラチン | 3.0mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 2.0mg |

参考例化合物 23-331 10.0mg と乳糖 60.0mg 及び コーンスターチ 35.0mg の混合物を 10% ゼラチン水溶液 0.03ml (ゼラチンとして 3.0mg) を用い
10、1mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0mg と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

15 実施例 5

- | | |
|---------------------|--------|
| (1) 参考例化合物 23-331 | 10.0mg |
| (2) 乳糖 | 70.0mg |
| (3) コーンスターチ | 50.0mg |
| (4) 可溶性デンプン | 7.0mg |
| 20 (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0mg |

参考例化合物 23-331 10.0mg とステアリン酸マグネシウム 3.0mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07ml (可溶性デンプンとして 7.0mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0mg 及び コーンスターチ 50.0mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

25 実施例 6

- | | |
|-------------------|------------|
| (1) 参考例化合物 23-331 | 5.0mg |
| (2) 食塩 | 20.0mg |
| (3) 蒸留水 | 全量 2ml とする |

参考例化合物 23-331 5.0mg 及び食塩 20.0mg を蒸留水に溶解させ、水

を加えて全量 2.0 ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

実験例 1

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatisら、モレキュラー・クローニング、ColdSpring Harbor Laboratory、1989年) に記載されている方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

(1) ヒト p38MAPキナーゼ遺伝子のクローニングと組換えバキュロウィルスの調製

ヒト p38MAPキナーゼ遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Hanらの報告 (Science 265 (5173), 808-811 (1994)) の p38MAPキナーゼ遺伝子の塩基配列を参考にして作製したプライマーセット P38-U: 5'-ACCACTCGAGATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGTCTCAGGAGAGGCCACGTTCTACC-3' [配列番号 1] 及び PAG-L: 5'-ACCCGGTACCACCAGGTGCTCAGGACTCCATCTCT-3' [配列番号 2] を用いた PCR 法により行った。

PCR 反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いた Hot Start 法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buffer 2 μ L、2.5mM dNTP 溶液 3 μ L、12.5 μ M プライマー溶液各 2.5 μ L、滅菌蒸留水 10 μ L を混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト心臓 cDNA (1 ng/mL) を 1 μ L、10xLA PCR Buffer 3 μ L、2.5mM dNTP 溶液 1 μ L、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5 μ L、滅菌蒸留水 24.5 μ L を混合した。調製した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を 1 個添加し、70℃ で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95℃ で 2 分間処理した。更に、95℃ で 15 秒間、68℃ で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72℃ で 8 分間処理した。得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、p38MAPキナーゼ遺伝子を含む 1.1 kb の DNA 断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector (宝酒造) に挿入することによりプラスミ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

143

ドpHP38を作製した。

プラスミドpFASTBAC1 (GIBCOBRL) の4.8 kb XhoI-KpnI断片と上記プラスミドpHP38の1.1 kb XhoI-KpnI断片とを連結し、プラスミドpFBHP38を作製した。

- 5 プラスミドpFBHP38及びBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP38を調製した。

(2) ヒトMKK3遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

- ヒトMKK3遺伝子のクローニングは、腎臓cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Derijard, B.らの報告 (Science 267 (5198), 682-685 (1995)) のMKK3遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット MKK-U: 5'-ACAA GAATTCATAACATATGGCTCATCATCATCATCATCATTT CCAAGCCACCCGCACCCAA-3' [配列番号3] 及び MKK-L: 5'-TCCCGTCTAGACTATGAGTCTTCTCCCAGGAT-3' [配列
15 番号4] を用いたPCR法により行った。

- PCR反応はAmpl iWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたHot Start法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buffer 2 μ L、2.5mM dNTP溶液3 μ L、12.5 μ Mプライマー溶液各2.5 μ L、滅菌蒸留水10 μ Lを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト腎臓cDNA (1n
20 g/mL) を1 μ L、10xLA PCR Buffer 3 μ L、2.5mM dNTP溶液1 μ L、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5 μ L、滅菌蒸留水24.5 μ Lを混合した。調製した下層混液にAmpl iWax PCR Gem 100 (宝酒造) を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブを
25 サーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95℃で2分間処理した。更に、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、MKK3遺伝子を含む1.0 kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector (宝酒造) に挿入し、プラスミドpHMKK3を得た。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

144

MKK3を構成的活性型(189番目のSerをGlu、193番目のThrをGlu)に変異させるためにプライマーセット SER-U: 5'-GGCTACTTGGTGGACGAGGTGGCCAAGGAGATGGATGCCGGCTGC-3' [配列番号5] 及び SER-L: 5'-GCAGCCGGCATCCATCTCCTTGGCCACCTCGTCCACCAAGTAGCC-3' [配列番号6] を用いて、QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene) により変異を導入し、pcaMKK3を得た。

プラスミドpFASTBAC1 (CIBCOBRL) の4.8kb EcoRI-XbaI断片と上記プラスミドpcaMKK3の1.0kb EcoRI-XbaI断片を連結し、プラスミドpFBcaMKK3を作製した。

プラスミドpFBcaMKK3とBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-caMKK3を調製した。

(3) 活性型p38MAPキナーゼの調製

Sf-21細胞を 1×10^6 cells/mLとなるように100mL Sf-900II SFM培地(GIBCOBRL)に播種した後、27℃で24時間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP38とBAC-caMKK3をそれぞれ0.2mL添加した後、更に48時間培養した。培養液から遠心分離(3000rpm、10min)により、細胞を分離した後、PBSで細胞を2回洗浄した。細胞を10mL Lysis buffer (25mM HEPES (pH 7.5), 1% TritonX, 130mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM DTT, 25mM β -glycerophosphate, 20mM leupeptin, 1mM APMSF, 1mM Sodium orthovanadate)に懸濁した後、ホモジナイザー(POLYTRON)で20000rpm、2分間処理を2回行うことで細胞を破碎した。遠心分離(40000rpm、45分間)して得た上清からAnti-FLAG M2 Affinity Gel (イーストマン・ケミカル社)を用いて、活性型p38MAPキナーゼを精製した。

(4) 酵素阻害活性の測定

260ngの活性型p38MAPキナーゼ及び1 μ gのMyelin Basic

Proteinを含む37.5 μ L反応溶液(25mM HEPES (pH7.5), 10mM Magnesium Acetate)にDMSOに溶解した供試化合物を2.5 μ L添加した後、30℃で5分間保温した。ATP溶液(2.5 μ M ATP, 0.1 μ Ci [$g-^{32}$ P] ATP)を10 μ L添加することにより反応を開始した。30℃で60分間反応させた後、20%TCA溶液を50 μ L添加することで反応を停止した。反応溶液を0℃、20分間放置した後、セルハーベスター(パッカードジャパン)を用いて、GF/C filter (パッカードジャパン)に酸不溶画分をトランスファーし、250mM H_3PO_4 で洗浄した。45℃で60分間乾燥させた後、Microscint 0 (パッカードジャパン)を40 μ L添加し、トップカウント(パッカードジャパン)で放射活性を測定した。 32 Pの酸不溶画分への取り込みを50%阻害するのに必要な供試化合物の濃度(IC_{50} 値)をPRISM2.01 (グラフパッド ソフトウェア社)にて算出した。結果を表45に示す。

[表45]

参考例化合物番号	IC_{50} (μ M)
13-14	0.086
13-15	0.081
13-16	0.060
13-70	0.026
13-74	0.63

実験例2

15 TNF α 産生阻害活性の測定

1%非働化ウシ胎児血清(ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製、国名:アメリカ)及び10mM HEPES (pH7.5)を含むPRMI1640培地(ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製)で培養したTHP-1細胞を96ウェルプレートへ 1×10^5 cells/wellとなるように播種した後、DMSOに溶解した供試化合物を1 μ L添加した。37℃で1時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、LPS (和光純薬)を最終濃度5 μ g/mLとなるように添加した。37℃で4時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、遠心分離により上清を得た。上清中のTNF- α

濃度をELISA (R&D Systems社, Quantikine Kit) により測定した。TNF- α 産生を50%阻害するのに必要な供試化合物の濃度 (IC₅₀ 値) をPRISM2.01 (グラフパッド ソフトウェア社) にて算出した。結果を表46に示す。

5 [表46]

参考例化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
13-16	0.14
13-70	0.18
23-60	0.046

以上の結果より、化合物 (I) は優れたp38MAPキナーゼ阻害作用及びTNF- α 産生阻害作用を有することがわかる。

産業上の利用可能性

10 化合物 (I) は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- α 阻害作用を有し、p38MAPキナーゼ関連疾患、TNF- α 関連疾患等のサイトカイン媒介疾患の予防・治療剤として用いることができる。

WO 01/10865

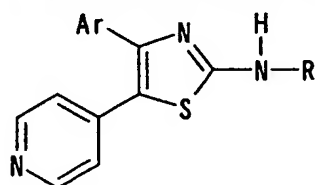
PCT/JP00/05198

147

請求の範囲

1. 5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩そのプロドラッグを含有することを特徴とするp 3 8MAPキナーゼ
5 阻害剤。

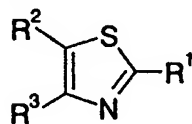
2. 5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩 (ただし、式



- 〔式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩を除く) あるいはそのプロドラッグを含有することを特徴とするTNF- α 産生阻害剤。
10

3. 1, 3-チアゾール化合物が、置換基を有していてもよい芳香族基で4位が置換された1, 3-チアゾール化合物である請求項1又は2記載の剤。
15 4. 1, 3-チアゾール化合物が、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアミノ基で2位が置換された1, 3-チアゾール化合物である請求項1又は2記載の剤。

5. 1, 3-チアゾール化合物が、式



- 〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、R²は置換基を有していてもよいピリジル基、及びR³は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩である請求項1又は2記載の剤。
20

- 25 6. サイトカイン媒介疾患予防治療剤である請求項1又は2記載の剤。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

148

7. R'は (i) 水素原子、

(ii) C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基又はC₇₋₁₆アラルキル基

[これらの基は、オキソ、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ

- 5 、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₈アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、C₆₋₁₄アリールオキシ、C₇₋₁₆アラルキルオキシ、メルカプト、
- 10 ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、C₆₋₁₄アリールチオ、C₇₋₁₆アラルキルチオ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-C₆₋₁₄アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、5又は6員複素環-カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ、C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ、C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ
- 20 、ニコチノイルオキシ、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（この環状アミノは、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリール、C₁₋₆アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基及びオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素
- 25

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

149

原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 10 員芳香族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル及びスルフェナモイルから成る群（置換基 A 群）から選ばれる置換基を有していてもよい）、

- (iii) 上記の置換基 A 群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の複素環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価の複素環基、

(iv) 式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$

- 10 (式中、 R^5 は①水素原子、②上記(ii)に示した C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は③上記(iii)に示した複素環基を、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を、 R^7 は①上記(ii)に示した C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は②上記(iii)に示した複素環基を示す)で表されるアシル基、

- 15 (v) アミノ基（このアミノ基は、①上記(ii)に示した C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基、②上記(iii)に示した複素環基、③上記(iv)に示したアシル基及び④上記の置換基 A 群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキリデン基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、又は

- 20 (vi) 1 個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含んでいてもよい 5 ないし 7 員非芳香族環状アミノ基（この環状アミノ基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、5 ないし 10 員芳香族複素環基及びオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）を；

R^2 は上記の置換基 A 群から選ばれる置換基を有していてもよいピリジル基を；

R^3 は①置換基 A 群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基又は②置換基 A 群から選ばれる置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原

子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の芳香族複素環基を示す請求項5記載の化合物。

8. R^1 が①ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ
 C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ
5 -カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキ
ルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキ
ル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキレンジオキシ
、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14}
アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル及び
10 ニトロから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基、
②ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アル
ケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニ
ル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、
カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバ
15 モイル及び C_{6-14} アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有
していてもよい C_{1-8} アルキル基、
③ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アル
ケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニ
ル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、
20 カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバ
モイル及び C_{6-14} アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有
していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、
④ C_{7-16} アラルキル基、
⑤炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1種又は2種、1な
25 いし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基、
⑥ C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキル-カルボニル又はオキソを有していてもよい炭素
原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし2個
のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環基、
⑦次の(i)～(7)から成る群から選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいア

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

151

- ミノ基〔(1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{6-14} アリール、(3) C_{7-16} アラルキル、(4)炭素原子以外窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員複素環基、(5)ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、シアノ、テトラジン等から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{7-16} アラルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル又は5あるいは6員複素環カルボニル基、(6)ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロ、モノー若しくはジ- C_{1-6} アルキルアミノから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイル基、(7)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキリデン〕、又は

⑧カルボキシ基を示す請求項5記載の剤。

9. R^1 が C_{1-6} アルキルスルホニルを有していてもよい C_{6-14} アリール基である請求項5記載の剤。
10. R^2 が置換基を有していてもよい4-ピリジル基である請求項5記載の剤。
11. R^3 が置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基である請求項5記載の剤。
12. R^3 が置換基を有していてもよいフェニル基である請求項5記載の剤。
13. R^3 がハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、カルボキシ C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ及び C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基である請求項5記載の剤。
14. R^3 がハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基である請求項5記載の剤。
15. R^1 が①式： $-(C=O)-R^5$ 又は $-(C=O)-NR^5R^6$ 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基、② C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル及びカル

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

152

ボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基又は③ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を、

R^2 がピリジル基を、

- 5 R^3 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ及びカルボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基を示す請求項5記載の剤。

16. R^1 が (i) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル及び C_{6-14} アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{6-14} アリール、

(ii) 5員複素環基、

- 15 (iii) (1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{6-14} アリール、(3) C_{7-16} アラルキル、(4) 6員複素環基及び(5) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ及び C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル又は5あるいは6員複素環-カルボニルから選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基、又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキリデンを有していてもよいアミノ基、

(iv) C_{1-6} アルキル-カルボニル又はオキソで置換されていてもよい5又は6員非芳香族環状アミノ基又は

- 25 (v) カルボキシ基を、

R^2 がピリジル基を、

R^3 がハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ及び C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

153

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-10} アリール基（置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい）を示す請求項5記載の剤。

17. R^1 が C_{1-6} アルキルスルホニルを有していてもよい C_{6-14} アリール基を、 R^2 がピリジル基を、 R^3 がハロゲン原子を有していてもよい C_{6-14} アリール基を示す請求項5記載の剤。

18. 喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧又は汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤である請求項1又は2記載の剤。

19. 慢性関節リウマチまたは変形性関節症の予防・治療剤である請求項1又は2記載の剤。

20. N-エチル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、

20 N-プロピル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、

N-ブチル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、

25 N-ベンジル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、

N-プロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、

N-イソプロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

154

- N- [4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -N'-フェニルウレア、
4-[[[4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸、
- 5 メチル4-[2-[4- (メチルチオ) フェニル] -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-4-イル]フェニルエーテル、
4-[4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド、
4-[4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド、
- 10 4-[4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド、
4-[4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン、
- 15 4-[4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン、
4-[4- (4-フルオロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド、
4-[4- (4-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド、
- 20 4-[4- (4-フルオロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド、
4-[4- (4-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド、
- 25 4-[4- (4-フルオロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン、
4-[4- (4-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン、
N- [4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

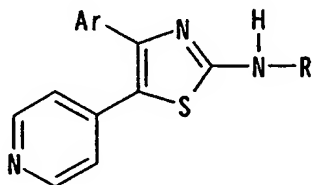
155

- ールー2-イル] -N'-フェニルウレア、
2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,
3-チアゾール-2-イル]プロピオンアミド、
4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ
5 ルー2-イル]フェニルメチルスルフィド、
4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ
ール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド、
4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ
ール-2-イル]フェニルメチルスルホン、
10 2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,
3-チアゾール-2-イル]アセトアミド、
4-[[[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ
ール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸、
3-[[[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ
15 ール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸、
4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ
アゾール、
メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ
ール-2-イル]フェニルスルフィド、
20 メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ
ール-2-イル]フェニルスルホキシド、
メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ
ール-2-イル]フェニルスルホン、又はその塩。
21. 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された
25 1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与するこ
とを特徴とするp38MAPキナーゼ阻害方法。
22. 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された
1, 3-チアゾール化合物又はその塩（ただし、式

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

156



〔式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩を除く）あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするTNF- α 産生阻害方法。

23. 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、

15 エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧又は汎発性血管内凝固症候群の予防・治療方法。

24. 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする慢性関節リウマチ又は変形性関節症の予防・治療方法。

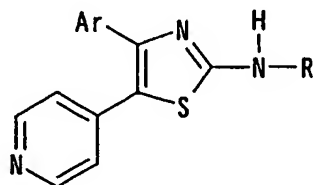
20 25. p38MAPキナーゼ阻害剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

26. TNF- α 産生阻害剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩（ただし、式

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

157



〔式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩を除く)あるいはそのプロドラッグの使用。

5 く)あるいはそのプロドラッグの使用。

27. 喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クロー
10 ン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧又は汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又は
15 その塩あるいはそのプロドラッグの使用。

28. 慢性関節リウマチ又は変形性関節症の予防・治療剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

1/2

SEQUENCE LISTING

<110>Takeda Chemical Industries, Ltd.
<120>p38 MAP Kinase Inhibitors
<130>2627W00P
<150>JP11-224651
<151>1999-08-06
<160>6
<210>1
<211>62
<212>DNA
<213>Artificial Sequence
<400>1
ACCACTCGAG ATGGACTACA AGGACGACGA TGACAAGTCT CAGGAGAGGC CCACGTTCTA 60
CC 62
<210>2
<211>35
<212>DNA
<213>Artificial Sequence
<220>
<223>
<400>2
ACCCGGTACC ACCAGGTGCT CAGGACTCCA TCTCT 35
<210>3
<211>61
<212>DNA
<213>Artificial Sequence
<400>3
ACAAGAATTC ATAACATATG GCTCATCATC ATCATCATCA TTCCAAGCCA CCCGCACCCA 60
A 61

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

2/2

<210>4

<211>32

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>4

TCCCGTCTAG ACTATGAGTC TTCTCCCAGG AT

32

<210>5

<211>45

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>5

GGCTACTTGG TGGACGAGGT GGCCAAGGAG ATGGATGCCG GCTGC

45

<210>6

<211>45

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>6

GCAGCCGGCA TCCATCTCCT TGGCCACCTC GTCCACCAAG TAGCC

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05198

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl⁷ C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 31/5377, A61P43/00, 11/06, 11/00, 37/08, 29/00, 7/06, 9/10, 25/28, 25/16, A61P21/00, 3/10, 19/02, 19/10, 39/02, 1/04, 31/06, 7/08, 9/10, 31/12, 17/04, 9/04, 1/16, 13/12, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 31/5377, A61P43/00, 11/06, 11/00, 37/08, 29/00, 7/06, 9/10, 25/28, 25/16, A61P21/00, 3/10, 19/02, 19/10, 39/02, 1/04, 31/06, 7/08, 9/10, 31/12, 17/04, 9/04, 1/16, 13/12, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 61425, A2 (CIBA-GEIGY A.-G.), 29 September, 1982 (29.09.82), & US, 4451471, A&FI, 8200877, A& DK, 8201184, A&NO, 8200881, A& GB, 2098203, A&ZA, 8201790, A& ES, 510504, A&AU, 8281667, A& JP, 57-183767, A&IL, 65285, A& DD, 202705, A&ES, 522868, A& ES, 522869, A&ES, 522867, A& ES, 537278, A&ES, 537277, A& ES, 537343, A&ES, 537342, A	1, 3, 6, 18, 19, 25-28
X	EP, 149884, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 31 July, 1985 (31.07.85),	1-19, 25-28
A	& JP, 60-58981, A&JP, 61-10580, A&	20
X	WO, 99/21555, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 21 July, 1999 (21.07.99), & AU, 9896480, A&JP, 11-193281, A&	1-19, 25-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 16 November, 2000 (16.11.00)

Date of mailing of the international search report
 24 October, 2000 (24.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05198

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	EP, 1027050, A2	
X	JP, 11-49762, A (JAPAN TOBACCO, INC.), 23 February, 1999 (23.02.99) (Family: none)	1, 4, 6, 18, 19, 25-28
EX	WO, 00/49015, A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 24 August, 2000 (24.08.00) (Family: none)	1, 4, 6, 18, 19, 25-28
PX	WO, 99/64418, A1 (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VER- WALTUNGSGESELLSCHAFT MBH), 16 December, 1999 (16.12.99) & AU, 9945063, A	1-6, 8-16, 18, 19 , 25-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05198

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21-24
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 21 to 24 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO0/05198	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl ⁷ C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 31/5377, A61P43/00, 11/06, 11/00, 37/08, 29/00, 7/06, 9/10, 25/28, 25/16, A61P21/00, 3/10, 19/02, 19/10, 39/02, 1/04, 31/06, 7/08, 9/10, 31/12, 17/04, 9/04, 1/16, 13/12, 35/00			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl ⁷ C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 31/5377, A61P43/00, 11/06, 11/00, 37/08, 29/00, 7/06, 9/10, 25/28, 25/16, A61P21/00, 3/10, 19/02, 19/10, 39/02, 1/04, 31/06, 7/08, 9/10, 31/12, 17/04, 9/04, 1/16, 13/12, 35/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	EP, 6 1 4 2 5, A 2 (CIBA-GEIGY A.-G.), 29. 9月. 19 82 (29. 09. 82) & US, 4 4 5 1 4 7 1, A&FI, 8 2 0 0 8 7 7, A& DK, 8 2 0 1 1 8 4, A&NO, 8 2 0 0 8 8 1, A& GB, 2 0 9 8 2 0 3, A&ZA, 8 2 0 1 7 9 0, A& ES, 5 1 0 5 0 4, A&AU, 8 2 8 1 6 6 7, A& JP, 57-183767, A&IL, 65285, A& DD, 202705, A&ES, 522868, A& ES, 522869, A&ES, 522867, A& ES, 537278, A&ES, 537277, A&	1, 3, 6, 18, 19, 25-28	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 16. 11. 00		国際調査報告の発送日 24.10.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/05198

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	ES, 537343, A&ES, 537342, A	
X	EP, 149884, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LT D.), 31. 7月. 1985 (31. 07. 85) &	1-19, 25-28
A	JP, 60-58981, A&JP, 61-10580, A&	20
X	WO, 99/21555, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 21. 7月. 1999 (21. 07. 99) & AU, 9896480, A&JP, 11-193281, A& EP, 1027050, A2	1-19, 25-28
X	JP, 11-49762, A (JAPAN TOBACCO, INC.), 23. 2 月. 1999 (23. 02. 99) (ファミリーなし)	1, 4, 6, 18, 19, 25-28
EX	WO, 00/49015, A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 24. 8月. 2000 (24. 08. 00) (ファミリー なし)	1, 4, 6, 18, 19, 25-28
PX	WO, 99/64418, A1 (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VER- WALTUNGSGESELLSCHAFT MBH), 16. 12. 1999 (16. 1 2. 99) &AU, 9945063, A	1-6, 8- 16, 18, 19, 25- 28

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 00/05198

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21-24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 21-24 に係る発明は人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.